



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:**

**PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**TRATAMIENTO AMBULATORIO EN LOS  
PACIENTES CON LEUCEMIA QUE PRESENTAN  
FIEBRE Y NEUTROPENIA POSTERIOR A LA  
QUIMIOTERAPIA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**Dr. Rodrigo Hernández Benitez**

**ASESOR DE TESIS:**

**Dra. Margarita Nava Frías**

**ADSCRITA AL DEPARTAMENTO DE  
INFECTOLOGIA DEL**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



**MÉXICO, D. F. a 28 de Febrero de 2013**



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

<b>Introducción.....</b>	<b>2</b>
<b>Marco teórico.....</b>	<b>3</b>
<b>Antecedentes.....</b>	<b>3</b>
<b>Deficiciones.....</b>	<b>4</b>
<b>Epidemiología.....</b>	<b>7</b>
<b>Tratamiento.....</b>	<b>9</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>18</b>
<b>Pregunta de investigación.....</b>	<b>18</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>19</b>
<b>Objetivos .....</b>	<b>21</b>
<b>Metodología.....</b>	<b>22</b>
<b>Limitaciones del estudio.....</b>	<b>23</b>
<b>Descripción.....</b>	<b>24</b>
<b>Resultados y análisis.....</b>	<b>29</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>35</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>37</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>38</b>
<b>Cronograma .....</b>	<b>38</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>39</b>

## **Introducción**

Las infecciones son la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con cáncer. (1)

La fiebre suele ser la primera manifestación de infección en pacientes neutropénicos, estos episodios febriles ocurren en aproximadamente un tercio de los pacientes con neutropenia inducida por la quimioterapia. (2)

La demostración de que existe una reducción importante en la morbilidad y mortalidad con el uso de antibióticos de amplio espectro fue uno de los grandes avances en el campo de la oncología en la década de 1970. (3,4)

Recientemente, se han desarrollado modelos de evaluación del riesgo que permiten la identificación de los pacientes neutropénicos que se encuentran en bajo riesgo de complicaciones médicas y mortalidad. Nuevas estrategias de prevención y tratamiento están siendo evaluadas en esta población de pacientes para reducir la toxicidad de manera segura, disminuir los costos y mejorar la calidad de vida.(5,6)

Dentro de las enfermedades crónico-degenerativas, el cáncer es una de las enfermedades frecuentes entre la población infantil, el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” (HIMFG), diagnóstica cada año 365 casos nuevos, siendo los más comunes las leucemias. Un importante porcentaje de todos los ingresos en el servicio de urgencias es secundario a fiebre y neutropenia en pacientes oncológicos; los cuales, se encuentran en fases iniciales o avanzadas e infección con o sin foco identificado motivo por el cual es importante abordar este tem

## **MARCO TEÓRICO**

### **Antecedentes**

La OMS estima que en 2005 murieron de cáncer 7,6 millones de personas, lo que representa el 13% de las defunciones en todo el mundo. Se estima que entre 2005 y 2015 morirán 84 millones de personas más. Más del 70% de las muertes por cáncer suceden en países de ingresos bajos y medianos. (7)

La neutropenia y la fiebre son la primera manifestación de una infección y, en ocasiones, la única. En casi la mitad de los pacientes no se detecta un foco infeccioso. La neutropenia febril se define como la neutropenia menor de 500células/mm<sup>3</sup> y un episodio febril con más de 38.3°C oral o >38°C por más de una hora, esto se considera una urgencia médica que requiere hospitalización y administración de antibióticos endovenosos de amplio espectro, esas acciones se recomiendan en la mayor parte de los episodios de neutropenia febril causados por infecciones bacterianas con o sin bacteremia. Con este tratamiento se reduce la mortalidad, aunque los pacientes pueden presentar toxicidad antimicrobiana, infecciones nosocomiales, como las micosis sistémicas, y la repercusión financiera y psicológica de la hospitalización. (8,9,10)

Desde hace algunos años se ha informado que, en muchas ocasiones, no es imprescindible la hospitalización de pacientes con neutropenia febril, con la opción de dar un tratamiento ambulatorio, por ello se ha creado la clasificación

del paciente con fiebre y neutropenia como de riesgo bajo, intermedio o alto.(11,12)

## **DEFINICIONES**

**Neutropenia.-** se define estrictamente como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1.500 células/microlitro. El RAN se calcula utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{RAN} = \text{total de glóbulos blancos (células / microlitro)} \times (\text{neutrófilos por ciento} + \text{bandas por ciento}) \div 100$$

Para propósitos de manejo de los pacientes con cáncer pediátrico con fiebre y neutropenia, se define como un RAN <500 células / microlitro o un RAN que se espera que disminuya a <500 células / microlitro durante las próximas 48 horas [13,14].

El riesgo relativo de infección está relacionada con el grado y duración de la neutropenia. Un aumento del riesgo se hace evidente en un RAN <1000 células / microlitro, es mayor a un RAN  $\leq$  500 células / microlitro y más grande en un RAN  $\leq$  100 células / microlitro (neutropenia profunda) [15]. Los pacientes con neutropenia proyectado para durar más de siete días también están en un riesgo mayor de infección que aquellos con neutropenia de corta duración [16].

Otros factores que predisponen a la infección en asociación con quimioterapia incluyen la ruptura de la piel y las barreras mucosas, como la mucositis después del tratamiento con metotrexato, y la inmunidad humoral y celular alterada [17].

**Fiebre** - Fiebre generalmente se define como una temperatura oral única  $\geq 38,3$  ° C (101 ° F) en pacientes neutropénicos [17]. Una temperatura  $\geq 38$  ° C (100.4 ° F) durante más de una hora o dos elevaciones  $> 38$  ° C (100.4 ° F) durante un período de 12 horas son las definiciones adicionales de la fiebre que se puede utilizar [18].

Fiebre a menudo es el único signo de una infección oculta en los pacientes neutropénicos. Sin embargo, este signo puede estar ausente en algunos pacientes infectados que en vez pueden ser hipotermia, hipotensión, apático o confundido. Por lo tanto, la infección debe ser considerada y tratada empíricamente si se presentan signos de deterioro clínico se presenta en un niño con neutropenia, independientemente de la temperatura registrada.

**Categoría de riesgo** - pacientes con fiebre y neutropenia puede ser dividida en categorías de alto y bajo riesgo basado en los signos y síntomas de presentación, que cuenta, el cáncer subyacente, tipo de terapia y la duración prevista de la neutropenia y las comorbilidades médicas. Sin embargo, no esta actualmente acordado la estratificación del riesgo en los niños.

En las guías de la IDSA del 2010, se define los pacientes con cualquiera de los siguientes datos como de alto riesgo [14]:

- Neutropenia profunda (RAN  $\leq 100$  células / microlitro) que se prevé que será de  $> 7$  días
- La evidencia de insuficiencia hepática (aminotransferasas  $> 5$  veces los valores normales) o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina  $<30$  ml / min)

- Problemas de comorbilidad médica, incluyendo pero no limitado a:
- Inestabilidad hemodinámica
- La mucositis oral y gastrointestinal que interfiere con la deglución o causas de la diarrea
- Los síntomas gastrointestinales, como dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea
- Un nuevo ataque neurológico o mental cambios en el estado
- infección del catéter intravascular (especialmente infección del túnel del catéter)
- Nuevo infiltrado pulmonar o hipoxemia o la enfermedad subyacente pulmonar crónica

Pacientes de alto riesgo deben ser ingresados en el hospital para el tratamiento antimicrobiano empírico.

**De bajo riesgo** - pacientes de bajo riesgo son aquellos con [14]:

Neutropenia que se espera se resuelvan dentro de siete días

- Función hepática estable y adecuada y la función renal normal
- No comorbilidades activas

Cuidadosamente los pacientes seleccionados de bajo riesgo pueden ser candidatos para la terapia oral empírico o tratamiento ambulatorio.

## **Epidemiología**

Existe actualmente una mortalidad de 0.4% a 1% en niños con fiebre y neutropenia, a pesar de que esta mortalidad es admirable, para muchos pacientes esto resulta en una estancia hospitalaria frecuente y larga. En un reporte donde se observaron pacientes durante un período de 2.5 años se estableció un promedio de 3.2 admisiones hospitalarias por paciente, la cual cada una era de 13 días en promedio. (20-22)

## **ETIOLOGIA DE LA FIEBRE**

La tasa de infección documentada, cuando un niño se presenta con fiebre y neutropenia inducida por la terapia, oscila entre el 10 y el 40 por ciento [23-25]. No hay evidencia clínica o microbiológica de la infección en el resto. La bacteriemia es la forma más común de infección documentada [25]. Otros sitios de infección son el tracto gastrointestinal, con mucositis oral o intestinal o la diarrea causada por organismos tales como el *Clostridium difficile* y *Salmonella* sp., infecciones de tracto respiratorio, tracto urinario, la piel y tejidos blandos [23].

Las tasas de bacteriemia varía mucho (rango entre 20 y 50 por ciento) dependiendo de la institución y la malignidad subyacente [23-25].

Ambos organismos gram-positivos y gram-negativos son frecuentemente aislados de la sangre en los niños febriles neutropénicos [25,26]. La frecuencia de los gérmenes patógenos varía de institución a institución. En general, hay un

cambio global hacia un predominio de organismos gram-positivos debido al uso de antimicrobianos profilácticos en todas partes y los catéteres venosos. Los más comunes patógenos gram-positivos son los estafilococos coagulasa negativos, estreptococos viridans y *Staphylococcus aureus* (incluyendo *Staphylococcus aureus* resistente a S.) [23-25]. Bacilos aerobios gram-negativos representan aproximadamente un tercio a la mitad de los episodios de bacteriemia, con *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Pseudomonas* sp., *Acinetobacter* sp. Y *Enterobacter* sp. entre las cepas más comunes [25,26].

Hongos, generalmente *Candida* sp., Es más probable que se recupere después de los ciclos prolongados de antibióticos de amplio espectro, pero en ocasiones puede ser el patógeno primario. Otros organismos fúngicos potenciales incluyen *Aspergillus* sp. *Phycomycetes*, y *Cryptococcus* sp. [27,28]. El creciente uso de la profilaxis antimicótica es probable que cambie la distribución de los hongos aislados lejos de *Candida* sp. y hacia las infecciones por hongos [28].

Las etiologías virales más importantes son el herpes simple y virus varicela-zoster [27,28].

## TRATAMIENTO

La piedra angular de la terapia para el paciente febril con neutropenia es el inicio precoz de antibióticos empíricos de amplio espectro. Directrices generales se han publicado para el uso de antibióticos empíricos durante los episodios de fiebre y neutropenia, entre ellas las publicadas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), la actualización más reciente en 2010 [6].

Tratamiento antimicrobiano empírico - El 2010 IDSA directrices para los agentes antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer de ofrecer sugerencias para la selección inicial de antibiótico empírico [14]. Sin embargo, sólo están destinados a ser guías, y el tratamiento debe ser individualizado para cada paciente (por ejemplo, aquellos con riesgo de infecciones por microorganismos resistentes).

El 2010 directrices hacen hincapié en que, a la hora de elegir un tratamiento empírico, cada médico debe considerar:

- Si el niño está en alto o bajo riesgo
- Los tipos de aislamientos bacterianos se encuentran en la institución
- Patrones de susceptibilidad antibiótica
- Alergias a los medicamentos del paciente.
- La presencia de disfunción de órganos, especialmente renal y hepática

- El régimen particular de quimioterapia y cuando se administró.
- Si el paciente estaba recibiendo antibióticos profilácticos
- Colonización previa con bacterias resistentes (por ejemplo, *Staphylococcus aureus* resistente a S., enterococos resistentes a vancomicina; amplio espectro de beta-lactamasas organismo productor, incluyendo *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasas)

Las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos con cáncer puede ser causado por cualquiera de los organismos gram-positivos o gram-negativas, y por lo tanto, la terapia antibiótica empírica debe ser eficaz contra un amplio espectro de patógenos potenciales.

Para los pacientes en los cuales se define un sitio de la infección, la terapia puede ser ajustada de amplio espectro para el tratamiento más adecuado para la infección en particular una vez que el paciente está afebril [14].

### **La terapia inicial**

Regímenes recomendados - La terapia inicial con un amplio espectro antipseudomonas beta-lactámicos (por ejemplo, cefepime o ceftazidima), un carbapenem (por ejemplo, meropenem o imipenem Cilastina), o piperacilina-tazobactam se recomienda para los episodios de complicaciones de la fiebre en pacientes neutropénicos [14 ]. Ensayos controlados aleatorios y una revisión sistemática han demostrado que la monoterapia empírica con estos agentes es

tan eficaz como la terapia de combinación, pero con menos efectos adversos [29-32].

Fármacos recomendados son:

Cefepima - 50 mg / kg por vía intravenosa (IV) cada 8 horas hasta un máximo de 2 g por dosis; O

Ceftazidima - 50 mg / kg IV cada 8 horas hasta un máximo de 2 g por dosis, ajustar la dosis para la disfunción renal, o

Meropenem - Para los niños  $\geq 3$  meses de edad: 20 mg / kg IV cada 8 horas hasta un máximo de 1 g por dosis para no centrales infecciones del sistema nervioso y 40 mg / kg IV cada 8 horas hasta un máximo de 2 g / dosis para el centro de infecciones del sistema nervioso, ajustar la dosis para la disfunción renal, o

Imipenem-cilastatina - 25 mg / kg IV cada 6 horas hasta un máximo de 1 g por dosis para lactantes mayores de un mes de edad y los niños, ajustar la dosis para la disfunción renal o

Piperacilina / tazobactam - Para los niños  $<9$  meses: 80 mg / kg de piperacilina componente IV cada 8 horas, para lactantes y niños  $\geq 9$  meses y  $\leq 40$  kg: 100 mg / kg de piperacilina componente IV cada 8 horas, para niños  $> 40$  kg: 3 g de piperacilina componente IV cada 6 horas o 4 g de piperacilina componente IV cada 6 a 8 horas, la dosis diaria máxima del componente de piperacilina es de 16 g / día, ajustar la dosis para la disfunción renal

Si un carbapenem se va a utilizar, meropenem es preferido por el riesgo de convulsiones con imipenem-Cilastina.

Antimicrobianos adicionales pueden ser añadidos a la pauta inicial sobre la base de la presentación clínica, sospecha de resistencia a los antibióticos, o para el manejo de las complicaciones. Por ejemplo, si los síntomas son el dolor abdominal presente, sobre todo abdominales o sangre por el recto, el metronidazol se debe agregar, si la combinación inicial no cubre adecuadamente los organismos anaeróbicos [14]. Del mismo modo, si la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a S. se sospecha, la adición de vancomicina puede ser beneficioso.

En 2010 las directrices de la IDSA recomienda la vancomicina se reserva para los siguientes escenarios clínicos [14]:

Hipotensión u otros signos de deterioro cardiopulmonar

Neumonía radiológicamente documentada

Sospecha clínica de la línea venosa central sitio de la infección (por ejemplo, escalofríos o rigor con la infusión a través del catéter y la celulitis en todo el sitio de entrada del catéter o de salida)

Infección de piel o tejidos blandos, en cualquier sitio

Colonización conocida por *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente

(MRSA).

Cultivos positivos para cocos gram positivos.

### **Terapia oral inicial para pacientes de bajo riesgo**

A pesar de que no ha sido estudiado en niños, la combinación de ciprofloxacino y amoxicilina-clavulánico es una opción para la terapia de combinación para pacientes de bajo riesgo que son candidatos para terapia empírica por vía oral [14]

Después de la iniciación del régimen antimicrobiano inicial, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados. La modificación del régimen puede estar justificada basándose en una variedad de escenarios clínicos, incluyendo [14]:

Cambio en el estado clínico o signos vitales

El aislamiento de un organismo de transmisión sanguínea

Infección documentada clínica o microbiológica

Desarrollo de los signos o síntomas de una infección localizada

Fiebre persistente durante más de cuatro días

Fiebre recurrente después de la primera desaparición de la fiebre

Las guías de la IDSA en 2010 indican que la adición de la terapia empírica antifúngica puede estar justificada para pacientes de alto riesgo que tienen fiebre persistente después de cuatro a siete días de antibióticos de amplio espectro y

no hay ninguna fuente identificada de la fiebre [14]. El uso rutinario de la terapia empírica antifúngica no se recomienda para pacientes de bajo riesgo. Antes de iniciar la terapia antifúngica, sugirió que las evaluaciones de los pacientes pueden incluir tomografía computarizada (TC) de tórax y senos paranasales, la serología de hongos de serie (por ejemplo, beta-D-glucano, galactomanano), y la biopsia de cualquier lesión sospechosa [6].

A pesar de los beneficios potenciales de la terapia con anfotericina B empírica, su uso está limitado por la toxicidad sustancial, sobre todo la nefrotoxicidad. Alternativas potencialmente menos tóxicos incluyen formulaciones lipídicas de anfotericina B (anfotericina liposomal o anfotericina B de dispersión coloidal), equinocandinas (por ejemplo, la caspofungina), y derivados de triazol (por ejemplo, voriconazol). Las directrices IDSA indican que no hay suficiente información para sugerir una preferida de primera línea antifúngico [14].

Anfotericina B (formulaciones lipídicas) a menudo se utilizan en los niños. En los niños que recibieron profilaxis antifúngica con una formulación de anfotericina B, un antifúngico de una clase diferente debe ser utilizado como tratamiento empírico.

**La duración del tratamiento** - La duración de la terapia antibiótica empírica depende de las circunstancias clínicas de cada paciente. El objetivo tradicional ha sido la resolución de la neutropenia (es decir, el ANC > 500 células / microlitro) [14]. Sin embargo, los investigadores han estudiado los factores de

riesgo para el desarrollo de una infección grave en un esfuerzo por reducir el tiempo de hospitalización (si existe) y la duración del tratamiento en niños y adolescentes con bajo riesgo de complicaciones significativas [14,27,28].

Los pacientes con neutropenia prolongada (es decir, más de siete días) por lo general se consideran un riesgo relativamente alto para las infecciones bacterianas y fúngicas. Sin embargo, la revisión retrospectiva de 33 niños con neutropenia prolongada de una institución demostró que estos pacientes pueden ser dados de alta de manera segura antes de la resolución de la neutropenia, si se encontraban afebriles durante por lo menos 24 horas, había cultivos estériles de sangre, tenía alguna infección local bajo control, y mostró signos de recuperación de la médula ósea [14,28]. La recuperación de la médula ósea se definió como un aumento sostenido en el recuento plaquetario y el RAN o el recuento absoluto de los fagocitos ( $RAF = RAN + \text{monocitos recuento absoluto}$ ).

Los datos de un estudio retrospectivo reciente sugiere que los pacientes que están sin fiebre por lo menos 24 horas, están en buenas condiciones clínicas, han sido tratados con antibióticos por vía intravenosa durante un mínimo de 72 horas, y no tienen ninguna fuente identificada infecciosas pueden ser dados de alta del hospital sin antibióticos antes de la prueba de recuperación de la médula [33].

## **Factores estimulantes de colonias**

El uso profiláctico - La mayoría de los niños tratados por cáncer en los Estados Unidos son tratados en protocolos de investigación, y muchos de los regímenes de quimioterapia intensiva incorporar el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) inmediatamente después de ciclos de quimioterapia. Los beneficios potenciales de la profilaxis con G-CSF o de granulocitos y monocitos factor estimulante de colonias (GM-CSF) incluyen una reducción en la duración de la neutropenia y, en teoría, el riesgo de infección.

Aunque la mayoría de los estudios pediátricos han demostrado que el uso profiláctico de G-CSF reduce la duración de la neutropenia, las conclusiones sobre su impacto en las tasas de neutropenia febril, días de fiebre, días de uso de antibióticos por vía intravenosa, las tasas de infección documentada, y la duración de la estancia hospitalaria han originado conflictos

Las guías de la IDSA para pacientes neutropénicos indican que el uso profiláctico de la CSF puede estar justificada en pacientes en quienes el riesgo previsto de neutropenia y fiebre es  $\geq 20$  por ciento [14].

## **El tratamiento ambulatorio**

El tratamiento puede ser una opción para pacientes de bajo riesgo, si el seguimiento diario está asegurada [14]. Varios estudios con criterios estrictos de elegibilidad sugieren que el tratamiento ambulatorio puede ser seguro y apropiado para los niños con bajo riesgo de infección grave [34-37].

Los pacientes que presentan rápida recuperación de la función de la médula ósea, ausencia de factores de comorbilidad (como sangrado incoercible, trastornos metabólicos refractarios al tratamiento, compromiso del sistema nervioso central, hipertensión arterial y dificultad respiratoria), buen estado general, foco clínico de infección controlado, hemocultivos negativos y defervescencia de la fiebre se consideran de bajo riesgo. Los pacientes que no se encuadran en esta definición se denominan de alto riesgo. Esta categorización clínica de los pacientes neutropénicos febriles es de mucha utilidad y de eficacia comprobada. (43-44).

En pacientes con buena adherencia al tratamiento, la utilización de fluoroquinolonas (como ciprofloxacina y ofloxacina) solas o en combinación con amoxicilina-ácido clavulánico, y la cefixima sola o en combinación con clindamicina, han demostrado ser de utilidad. La utilización de estos antibióticos facilita la aplicación de nuevas modalidades terapéuticas, como, por ejemplo, el tratamiento ambulatorio. Diferentes publicaciones sobre pacientes adultos tratados en forma ambulatoria avalan su uso, pero existen pocos estudios realizados en niños donde se haya utilizado exclusivamente el tratamiento ambulatorio. (45-48).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El tratamiento ambulatorio de los pacientes con fiebre y neutropenia posterior a la quimioterapia es una opción para pacientes de bajo riesgo, con un seguimiento diario asegurado. Existen varios esquemas antibióticos utilizados y recomendados en la literatura mundial, sin embargo en nuestra institución no contamos con esquema de antibióticos establecidos, siendo un hospital de referencia de tercer nivel con una población oncológica importante, es indispensable que se establezcan los esquemas de manejo antibiótico en estos pacientes para su aplicación en forma ambulatoria, ya que esto traerá como consecuencia una mejoría en la atención médica, reducción de costos y estancia hospitalaria, con gran impacto en la salud pública.

En base a todo esto surgió el planteamiento del problema que a continuación se describe.

¿Cuáles son los esquema de tratamiento ambulatorio en los pacientes con leucemia que presentan fiebre y neutropenia posterior a la quimioterapia?

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿CUAL ES LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO AMBULATORIO EN LOS PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO QUE PRESENTAN FIEBRE Y NEUTROPENIA POSTERIOR A LA QUIMIOTERAPIA?

## JUSTIFICACIÓN

El tratamiento ambulatorio de la neutropenia y fiebre con antibióticos por vía intravenosa u oral puede ser una opción para pacientes de bajo riesgo, si el seguimiento diario está asegurado [14]. Varios estudios con criterios estrictos de elegibilidad sugieren que el tratamiento ambulatorio puede ser seguro y apropiado para los niños con bajo riesgo de infección grave [34-37].

En un estudio retrospectivo, la hipotensión, la necesidad de reposición de líquidos, y un diagnóstico de leucemia o linfoma correlaciona con una mayor probabilidad de fiebre y bacteriemia persistente y absoluto de neutrófilos  $<100$  células / microlitro tras las 48 horas de terapia empírica se asociaron con un riesgo elevado de complicaciones [13]. Basándose en estas observaciones, los investigadores sugirieron que los niños que inicialmente se presentan sin signos de sepsis y que están sin fiebre y tiene una ANC  $> 100$  células / microlitro tras las 48 horas de terapia empírica podría ser considerado para el alta hospitalaria temprana, con la continuación de los antibióticos para pacientes ambulatorios [14].

Otro estudio retrospectivo de 33 niños con neutropenia prolongada demostro que estos pacientes pueden ser dados de alta de manera segura antes de la resolución de la neutropenia, si se mantiene afebril durante por lo menos 24

horas, cultivos estériles de sangre, alguna infección local bajo control, y mostró evidencia de la recuperación de la médula ósea [28]. La recuperación de la médula ósea se definió como un aumento sostenido en el recuento plaquetario y el RAN o el recuento absoluto de los fagocitos ( $RAF = RAN + \text{monocitos recuento absoluto}$ ).

En el HIMFG, no se ha realizado un seguimiento de los pacientes que son dados de alta del servicio de urgencias con tratamiento ambulatorio, no se tienen bien establecidos los criterios para considerar al paciente candidato a ser dado de alta con terapia ambulatoria, y se desconoce la evolución de estos pacientes.

Por lo que consideramos importante realizar este estudio ya que servirá de base para establecer criterios de alta, esquema antibiótico con mayor beneficio en nuestros pacientes y la evolución que tienen los mismos.

## **Objetivos**

### General

1. Conocer cuáles son los esquemas de tratamiento ambulatorio en pacientes con leucemia con fiebre y neutropenia que son dados de alta del servicio de urgencias

### Específicos

1. Identificar la eficacia del tratamiento ambulatorio en pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia posterior a la quimioterapia.
2. Describir los criterios con los que son dados de alta con tratamiento ambulatorio

## **METODOLOGIA**

Se revisaron los expedientes de los pacientes internados en el servicio de urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el período de 1º de Julio del 2011 al 1 de abril de 2012, con diagnóstico de leucemia más fiebre y neutropenia posterior a la quimioterapia que fueron dados de alta con manejo antibiótico ambulatorio.

### **1.- TIPO DE ESTUDIO**

Por la participación del investigador: Observacional

Por su propósito: Descriptivo

Por su temporalidad: Retrospectivo

Por la recolección de datos: Retrolectivo

### **2.- DISEÑO DEL ESTUDIO**

#### **a) MARCO MUESTRAL**

##### **2.1 UBICACIÓN-ESPACIO-TEMPORAL DEL ESTUDIO**

El estudio se llevara a cabo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, abarcara el periodo comprendido del 1º de Julio del 2011 al 1 de abril de 2012.

##### **2.2 SUJETOS DE ESTUDIO**

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1.- Pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia con fiebre y neutropenia que fueron dados de alta con tratamiento antibiótico ambulatorio.
- 2.- Edades comprendidas entre 1 mes y 17 años de edad
- 3.- Con expediente clínico completo
- 4.- Haber ingresado al servicio de urgencias durante el período comprendido del 1º de Julio del 2011 al 1 de abril de 2012.

## d) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN Y ELIMINACION

- 1.- Pacientes no oncológicos con neutropenia y fiebre
- 2.- Paciente oncológico con neutropenia sin fiebre
- 3.- Paciente oncológico sin neutropenia con fiebre

## **VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN**

**Edad.** Interval de tiempo desde el nacimiento del paciente y la fecha de ingreso al hospital. Escala: nominal

Unidad de Medida:

RN 0-28 días

Lactantes 1 mes-2 año

Prescolares 3años-5 años 11 meses

Escolares 6 años a 12 años

Adolescentes 13 años a 18 años

**Área de hospitalización:** sitio de hospitalización de urgencias en donde se localiza el paciente.

Escala: Cualitativa

Unidad de Medida:

Consulta

Corta estancia

Terapia de urgencia

**Tipo de leucemia:** Estado de morbilidad subyacente padecida con anterioridad por el paciente.

Escala: Cualitativa

Unidades de medida:

Leucemia linfoblástica aguda (LLA)

Leucemia mieloide aguda (LMA)

**Cuenta Absoluta de Neutrófilos:** Cuenta total de neutrófilos al ingreso y al egreso del servicio de urgencias.

Escala: cuantitativa

Unidad de medida: < o > de 500 neutrófilos totales

**Neutropenia profunda:** <100 neutrófilos totales/ mm<sup>3</sup>

Escala: cualitativa

Unidad de medida:

Sí, no.

**Neutropenia prolongada:** Aquel estado de neutropenia que perdure más de 7 días y que esté presente al momento del alta.

Escala: cualitativa

Unidad de medida:

Sí, no.

**Esquema de antibiótico ambulatorio:** Aquel que se indique al momento del alta del paciente.

Escala: Cualitativa

**Hemocultivos positivos:** Presencia de crecimiento de algún microorganismo en hemocultivos tomados al paciente durante su hospitalización al momento del alta.

Escala: cualitativa

Unidad de medida:

Sí, no.

**Reingreso por falla al tratamiento ambulatorio:** reingreso hospitalario por empeoramiento clínico.

Escala: cualitativa

Sí, no.

**METODOS DE RECOLECCION DE DATOS** Se realizó un formato de recolección de datos que se presenta a continuación:

<b>HOJA DE RECOLECCION DE DATOS</b>					
<b>REGISTRO DEL PACIENTE</b>					
<b>EDAD</b>	<b>RN</b>	<b>LACTANTE</b>	<b>PREESCOLAR</b>	<b>ESCOLAR</b>	<b>ADOLESCENTE</b>
<b>AREA DE HOSPITALIZACION</b>	<b>CONSULTA</b>	<b>CORTA ESTANCIA</b>	<b>TERAPIA DE URG</b>		
<b>TIPO DE LEUCEMIA</b>	<b>LLA</b>	<b>LMA</b>			
<b>NEUTROPENIA PROFUNDA AL INGRESO</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>			
<b>CAN AL EGRESO</b>	<b>&lt;500</b>	<b>&gt;500</b>			
<b>NEUTROPENIA PROLONGADA &gt;7 DIAS</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>			
<b>ESQUEMA DE TRATAMIENTO</b>					

<b>AMBULATORIO</b>					
<b>HEMOCULTIVOS POSITIVOS AL ALTA</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>			
<b>REINGRESO HOSPITALARIO POR FALLA DE ESQUEMA ANTIBIOTICO AMBULATORIO</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>			

## 7.7 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se revisaron 30 expedientes de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se realizó con la ayuda del departamento de archivo clínico del HIMFG.

## 7.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Captura y análisis de los datos en Excel y SPSS v 15.0, obteniendo frecuencias simples, medidas de tendencia central y de dispersión.

### **CONSIDERACIONES ETICAS:**

- La información de ese protocolo se obtendrá del expediente clínico, no involucra muestras biológicas ni intervenciones.
- El estudio respeta las normas internacionales, nacionales e institucionales para la investigación en seres humanos.

### **RECURSOS HUMANO**

La recolección de datos se realizó por el investigador principal, apoyado por personal del servicio de archivo clínico y bioestadística del hospital.

## **RECURSOS MATERIALES**

- El Hospital Infantil de México Federico Gómez proporcionó expedientes clínicos para recolectar la información necesaria.
- El equipo de cómputo para análisis de la información estuvo proporcionado tanto por el investigador, como por el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## **DIFUSIÓN DE RESULTADOS**

El estudio se presentó como protocolo de tesis de especialidad en el Hospital Infantil de México Federico Gómez para obtener el título de Pediatra.

## RESULTADOS

Se realizó el protocolo de estudio con un total de 30 pacientes con los cuales se integraron 30 eventos de fiebre y neutropenia, el 63.3% de los pacientes eran preescolares (3-6 años) y el 33.3% escolares (6-12 años). La leucemia más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda en el 100% (n=30) y no tuvimos pacientes con leucemia mieloide aguda.

De los 30 casos de fiebre y neutropenia que se analizaron, 100% (n=30) fueron sin foco infeccioso identificable, así mismo el 100% se hospitalizó en el área de corta estancia, la cual es un área hospitalaria donde se hospitalizan pacientes con estabilidad hemodinámica y ventilatoria.

El 73.3% (n=22) de los pacientes tuvieron una estancia hospitalaria menor de 7 días, y el 26.7% (n=8) tuvo una estancia mayor de 7 días, lo cual se considera una neutropenia prolongada.

En los 30 eventos (100%) de fiebre y neutropenia no existieron complicaciones infecciosas y no se reportaron crecimientos bacterianos en los hemocultivos al alta hospitalaria.

**TABLA 1.**

<b>EDAD DEL PACIENTE AL INGRESO</b>		
EDAD	NO. DE PACIENTES	PORCENTAJE
LACTANTE 1 MES-2AÑOS	1	3.3
PREESCOLAR 3-5 AÑOS 11MESES	19	63.3
ESCOLAR 6-12 AÑOS	10	33.3
TOTAL	30	100
<b>AREA DE HOSPITALIZACION</b>		
CORTA ESTANCIA	30 PACIENTES	100%
<b>NEUTROPENIA PROLONGADA</b>		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	8	26.7
NO	22	73.3
<b>HEMOCUTIVOS POSITIVOS AL ALTA</b>		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	0	0
NO	30	100

Se identificaron 11 esquemas de antibióticos diferentes para el tratamiento de la fiebre y neutropenia de forma ambulatoria, estos variaron en los antibióticos preescritos y otros en la dosificación de los mismos, el esquema Ciprofloxacino 30 mgkgdo + amoxicilina más ácido clavulánico 80mgkgdo se utilizó en el 33.3 % (n=10) sin reportarse reingresos hospitalarios en los 7 días posteriores al egreso domiciliario, en el 23.3 % (n=7) se utilizó el esquema Ciprofloxacino 30 mgkgdo + amoxicilina más ácido clavulánico 90mgkgdo sin reingresos hospitalarios en los 7 días posteriores.

<b>TABLA 2. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO AMBULATORIO UTILIZADOS</b>
<b>CIPROFLOXACINO 30MGKGD+AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO 60MGKGD</b>
<b>CIPROFLOXACINO 30MGKGD+AMOXICILINA CON ACIDO CLAVULANICO 60MGKGD+CLINDAMICINA 80MGKGD</b>
<b>CIPROFLOXACINO 30MGKGD+AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO 80MGKGD+CLINDAMICINA 80MGKGD</b>
<b>CIPROFLOXACINO30MGKGD+AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO 90MGKGD</b>
<b>CIPROFLOXACINO15MGKGD+AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO 80MGKGD</b>
<b>CIPROFLOXACINO30MGKGD+AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO 80MGKGD</b>
<b>CIPROFLOXACINO 30MGGD+AMOXICILINA CON ACIDO CLAVULANICO 80MGKGD+CLINDAMICINA 30MGKGD</b>
<b>AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO 90MGKGD</b>
<b>AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO 80 MGKGD</b>
<b>AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO 45 MGKGD</b>
<b>CIPROFLOXACINO30MGKGD</b>

TABLA 3.

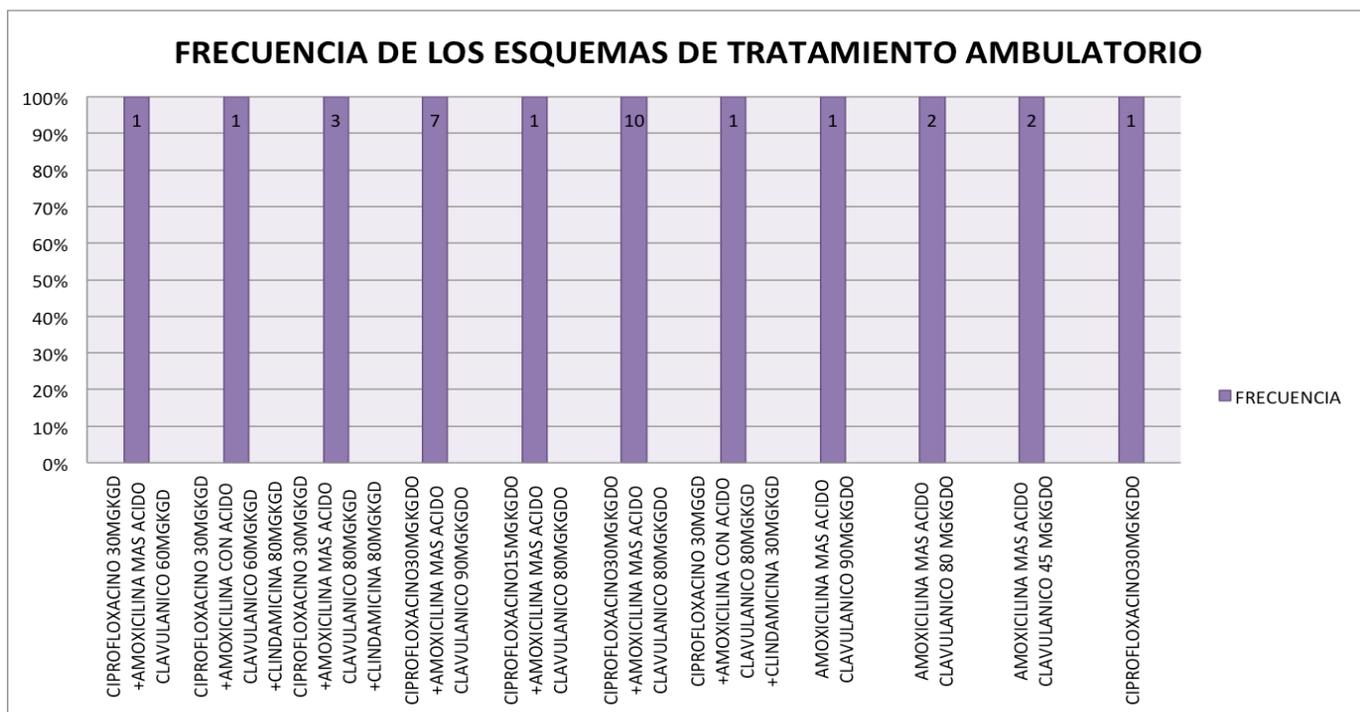
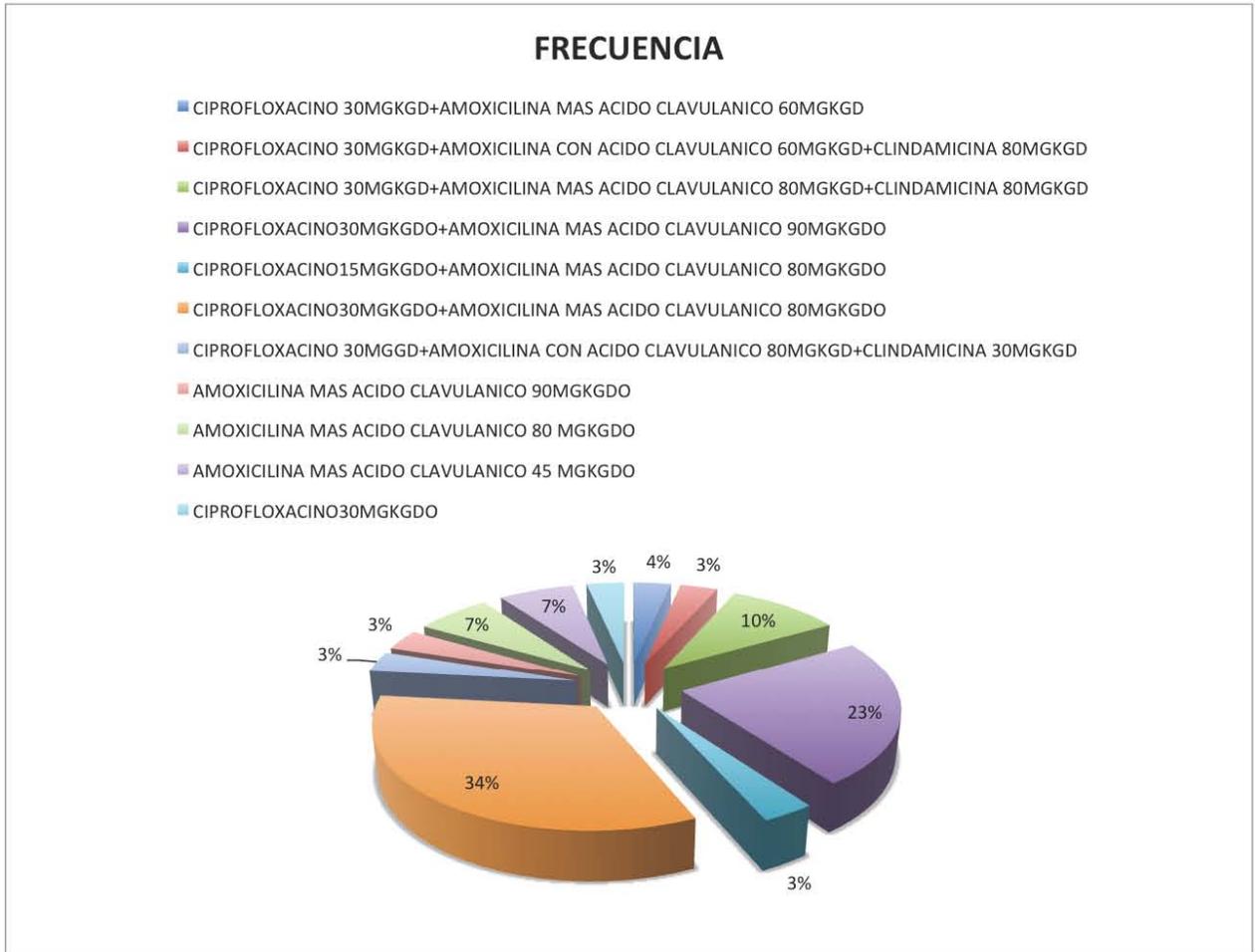


TABLA 4



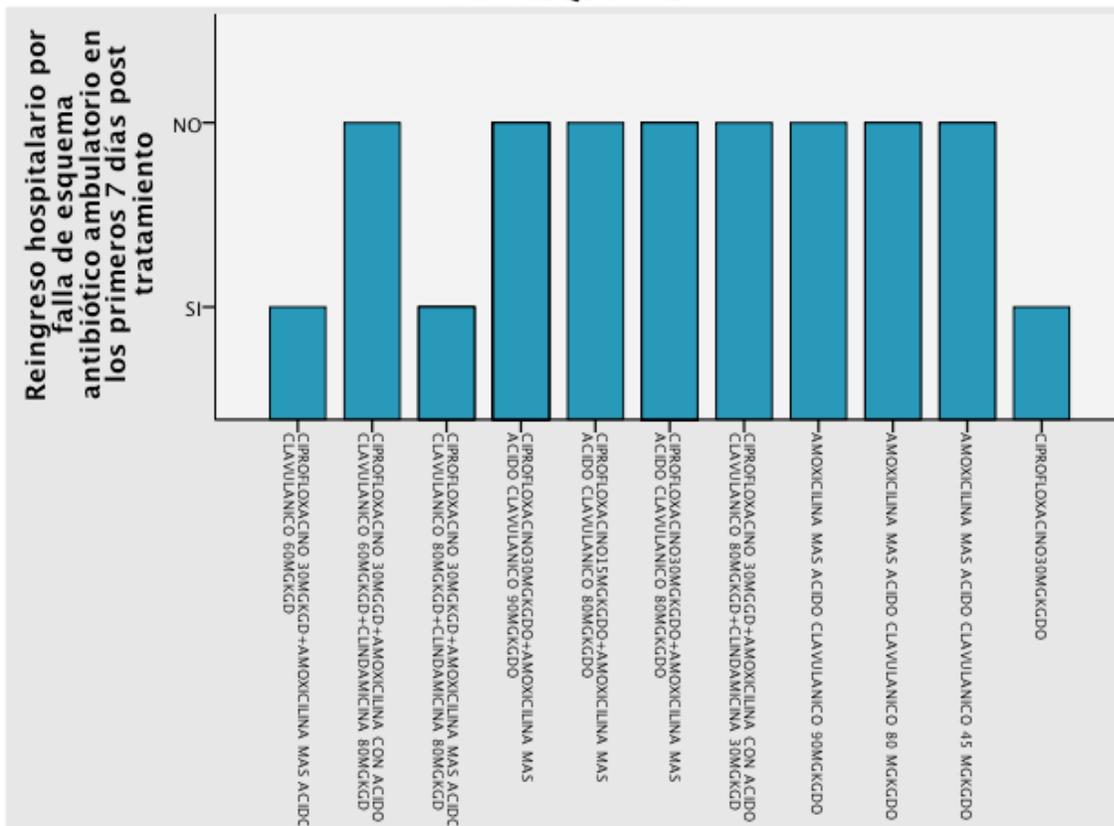
**TABLA 5.**

<b>Reingreso hospitalario por falla de esquema antibiótico ambulatorio en los primeros 7 días post tratamiento</b>			
<b>ESQUEMAS DE TRATAMIENTO AMBULATORIO</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>TOTAL</b>
<b>CIPROFLOXACINO 30MGKGD+AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO 60MGKGD</b>	1	0	1
<b>CIPROFLOXACINO 30MGKGD+AMOXICILINA CON ACIDO CLAVULANICO 60MGKGD+CLINDAMICINA 80MGKGD</b>	0	1	1
<b>CIPROFLOXACINO 30MGKGD+AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO 80MGKGD+CLINDAMICINA 80MGKGD</b>	1	2	3
<b>CIPROFLOXACINO30MGKGD+AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO 90MGKGD</b>	2	5	7
<b>CIPROFLOXACINO15MGKGD+AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO 80MGKGD</b>	0	1	1
<b>CIPROFLOXACINO30MGKGD+AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO 80MGKGD</b>	0	10	10
<b>CIPROFLOXACINO 30MGGD+AMOXICILINA CON ACIDO CLAVULANICO 80MGKGD+CLINDAMICINA 30MGKGD</b>	0	1	1
<b>AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO 90MGKGD</b>	0	1	1
<b>AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO 80 MGKGD</b>	0	2	2
<b>AMOXICILINA MAS ACIDO CLAVULANICO 45 MGKGD</b>	0	2	2
<b>CIPROFLOXACINO30MGKGD</b>	1	0	1
<b>TOTAL</b>	5	25	30

En total 3 de los 11 esquemas de tratamiento utilizados, tuvieron reingresos hospitalarios en los primeros 7 días post tratamiento ambulatorio, por lo que se consideraron como falla de esquema antibiótico ambulatorio. Estos esquemas son ciprofloxacino 30mg/kg más amoxicilina más ácido clavulánico 90mg/kg, ciprofloxacino 30mg/kg más amoxicilina más ácido clavulánico 80mg/kg más clindamicina 80mg/kg y ciprofloxacino 30mg/kg.

Se presentaron 5 reingresos hospitalarios por falla de esquema antibiótico ambulatorio, 2 de los reingresos fue con el esquema ciprofloxacino 30mg/kg más amoxicilina más ácido clavulánico 90mg/kg, 1 para ciprofloxacino 30mg/kg más amoxicilina más ácido clavulánico 80mg/kg más clindamicina 80mg/kg y por último 1 reingreso con el esquema ciprofloxacino 30mg/kg.

### ESQUEMAS DE TRATAMIENTO UTILIZADOS Y REINGRESOS HOSPITALARIOS POR ESQUEMAS



## DISCUSION

El tratamiento ambulatorio para pacientes con fiebre y neutropenia es de importancia fundamental, en este estudio mostramos que existe una gran variedad de esquemas de antibióticos que son utilizados para el tratamiento ambulatorio, que varían tanto en el tipo de antibiótico como en la dosificación de los mismos. Los estudios en niños son escasos, los antibióticos utilizados con mayor frecuencia fueron ciprofloxacino, amoxicilina mas ácido clavulánico con clindamicina. (38-41). En este trabajo mostramos que no existe un esquema de tratamiento estandarizado, existiendo 11 esquemas distintos, siendo los antibióticos más utilizados la ciprofloxacina mas amoxicilina con ácido clavulánico, otros esquemas agregan clindamicina y otro únicamente maneja quinolonas (ciprofloxacino), pudimos observar que la tasa de éxito terapéutico (98%) fue muy buena en comparación con los estudios informados, que muestran una tasa de fracaso que oscila entre el 3 y el 8% con tratamientos convencionales, a pesar de ser una gran variedad de esquemas. (16)

Se aplicó el sistema de calificación MASCC (The multinational association for supportive care in cancer risk index) que toma en cuenta la sintomatología durante el evento de fiebre y neutropenia, una evolución sin hipotensión, sin enfermedad pulmonar o enfermedad fúngica previa, sin requerimientos de líquidos parenterales y cursen con estabilidad hemodinámica, estos parámetros se cumplieron en el 100% (n=30) de nuestros pacientes. (42)

El análisis no ofreció datos que apoyen a un régimen oral específico, pero en vista del predominio de infecciones grampositivas parece prudente la

combinación de una quinolona y un segundo fármaco activo contra las bacterias grampositivas (p.ej., amoxicilina/clavulanato).

En este trabajo no abordamos el apego al tratamiento domiciliario, sobre esto es importante señalar que la gran mayoría de nuestros pacientes son de escasos recursos, motivo por el cual se sugiere realizar estudios posteriores donde se pueda tratar a los pacientes bajo supervisión cercana sobre una base ambulatoria, creando quizás redes de apoyo con clínicas de salud comunitarias que se encuentren cerca del domicilio de los pacientes que permitan tener un buen seguimiento y un mejor apego al tratamiento ambulatorio, para poder determinar la eficacia de los mismos.

## **CONCLUSIONES**

Con los datos obtenidos no podemos sugerir algún esquema entre los 11 esquemas antibióticos ambulatorios descritos, sería interesante realizar un estudio prospectivo, caso-controles donde se aplique a un grupo de paciente un esquema antibiótico estandarizado en comparación con un grupo control.

Por último solo resaltar el uso de estos esquemas de tratamiento ambulatorio en los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con metas a definir un esquema estandarizado y unificar criterios de egreso considerando candidatos a aquellos pacientes con un bajo riesgo, esperando que el presente estudio sirva para estos fines.

### **Limitaciones del estudio**

La mayor limitación del presente estudio fue el número de la muestra de pacientes que presentaran fiebre y neutropenia y se decidiera su manejo ambulatorio con tratamiento antibiótico, otra limitante es que el hospital no cuenta con esquemas de tratamiento estandarizados ya que esto hubiera sido incrementado las posibilidades de encontrar asociación entre los esquemas de tratamiento y la eficacia de los mismos.

El apego al tratamiento es fundamental para lograr el éxito terapéutico como lo reportan varios estudios, pero en este caso no lo evaluamos.

## ANEXOS

CRONOGRAMA	2010					2011											2012						
ACTIVIDAD	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	Mayo	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	Mayo-Julio	
Selección y entrega de tema de tesis. Diseño del proyecto																							
Revisión de la literatura																							
Realización del marco teórico, planteamiento del problema																							
Diseño de hipótesis, variables, criterios de inclusión, exclusión																							
Entrega de avances de tesis (Enseñanza)																							
Selección de población y muestra																							
Elaboración de instrumentos de recolección de datos																							
Aplicación de instrumentos de recolección (realizar base de datos)																							
Análisis y procesamiento de los resultados																							
Elaboración de resultados, gráficas, tablas, etc.																							
Entrega final (conclusiones, discusión)																							

## BIBLIOGRAFIA

1. Auletta JJ, O'Riordan MA, Nieder ML. Infections in children with cancer: a continued need for the comprehensive physical examination. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21:501.
2. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, 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; 45:1296.
3. Bodey GP, Whitecar JP Jr, Middleman E, Rodriguez V. Carbenicillin therapy for pseudomonas infections. *JAMA* 1971; 218:62.
4. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284:1061.
5. Garcia-Carbonero and Paz-Ares. Management of febrile neutropenia. *Current Opinion in Hematology* 2002, 9:215–221
6. Aditya H. Gaur, Patricia M. Flynn. Optimum management of Pediatric Patients with Fever and Neutropenia. *Indian Journal of Pediatrics*, Vol 71, Sept 2004
7. HYPERLINK "<http://www.who.int/>"

8. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T. A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:305-311.
9. Santoloya M, Alvarez A, Becker A. Prospective multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001;19:3415-3421.
10. Blot F, Codonnier C, Buzin A. Severity of illness scores: Are they useful in febrile neutropenic adult patients in hematology wards? A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2001;29:2125-2131.
11. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E. 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* 2000;18:3038-3051.
12. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia. What is new? *Corr Opin Infect Dis* 2002;15:382.
13. Koh AY, Pizzo PA. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th ed, Pizzo PA, Poplack DG (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2011. p.1190.
14. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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:e56.

15. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64:328.
16. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72:101.
17. Lehrnbecher T, Foster C, Vázquez N, et al. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19:399.
18. Wolff LJ, Ablin AR, Altman AJ, Johnson FL. The management of fever. In: *Supportive care of children with cancer: Current therapy and guidelines from the Children's Cancer Group*, Ablin AR (Ed), Johns Hopkins University Press, Baltimore 1997. p.23.
19. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18:1012.
20. Leong DC, Kinlay S., et al: Low-risk febrile neutropenia in a medical oncology unit. *Aust N Z J Med* 27:403-407, 1997.
21. Hann I, Viscoli C, et al: A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from four EORTC studies- International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European

Organization for Research and Treatment of Cancer. *Br J Haematol* 99:580-588, 1997.

22. Lucas KG, Brown AE, et al: The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complication of sepsis. *Cancer* 77:791-798, 1996.

23. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, et al. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77:791.

24. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, et al. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14:919.

25. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, et al. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31:623.

26. Aquino VM, Pappo A, Buchanan GR, et al. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:140.

27. Walsh TJ, Pizzo PA. Nosocomial fungal infections: a classification for hospital-acquired fungal infections and mycoses arising from endogenous flora or reactivation. *Annu Rev Microbiol* 1988; 42:517.

28. Pizzo PA, Walsh TJ. Fungal infections in the pediatric cancer patient. *Semin Oncol* 1990; 17:6.

29. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic

patients with cancer. A multicenter randomized trial. The Intercontinental Antimicrobial Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 120:834.

30. Hathorn JW, Rubin M, Pizzo PA. Empirical antibiotic therapy in the febrile neutropenic cancer patient: clinical efficacy and impact of monotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:971.

31. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315:552.

32. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD003038.

33. Lehrnbecher T, Stanescu A, Kühl J. Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. *Infection* 2002; 30:17.

34. Mustafa MM, Aquino VM, Pappo A, et al. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. *J Pediatr* 1996; 128:847.

35. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999; 86:126.

36. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32:36.
37. Paganini H, Gómez S, Ruvinsky S, et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant disease: a single-center, randomized, controlled trial in Argentina. *Cancer* 2003; 97:1775.
38. Paganini H, Sarkis C, De Martino MG et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88 : 2848 - 52 .
39. Malik A, Abbas Z, Karim M. Randomized comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992; 339:1092-1096.
40. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L et al. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol* 1991; 2 : 485 - 487 .
41. Jick S. Ciprofloxacin safety in a pediatric population. *Pediatr Inf Dis J* 1997, 16:130-34.
42. 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. *Journal of Clinical Oncology*

43. Baorto EP, Aquino V, Muller C et al. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1.100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer* 2001; 92:909-913.

44. Paganini H, Rodríguez Brieschke T, Zubizarreta P et al. Criterios de bajo riesgo de mortalidad en niños con neutropenia y fiebre durante la quimioterapia por cáncer. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61:63-66.

45. Jick S. Ciprofloxacin safety in a pediatric population. *Pediatr Inf Dis J* 1997, 16:130-34.

46. Freifeld A, Pizzo P. Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Inf Dis J* 1997,16:140 - 146 .

47. Patrick CC. Use of fluoroquinolones as prophylactic agents in patients with neutropenia. *Pediatr Inf Dis J* 1997, 16:135-139.

48. Hampel B, Hullmann R, Schmidt AH. Ciprofloxacin in pediatrics: Worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report. *Pediatr Inf Dis J* 1997, 16:127-129.