



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES PEDIATRICOS ONCOLOGICOS CON NEUTROPENIA SEVERA FEBRIL EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE JUNIO Y JULIO DE 2015.

MODALIDAD DE GRADUACION: CONTINUA
PARA OBTENER EL TITULO EN PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. MARTHA HERVERT JONGUITUD.
RESIDENTE DEL TERCER GRADO DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

TUTOR:

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE
ENCARGADA DE LA JEFATURA DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, FEBRERO 2016



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.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por no soltarme de su mano en cada una de las adversidades a las que me ha enfrentado la vida.

A mis padres, por creer en mí. Por el amor y apoyo demostrado día a día desde que tengo memoria.

A Monse y Roge, por enseñarme lo que es un hermano.

A los niños, que incluso, pese a su sufrimiento, me han enseñado a perseguir mis sueños...

IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Martha Hervert Jonguitud

Residente del tercer año de pediatría médica del Hospital General Centro Médico Nacional la Raza

E-mail: mar_hervert@hotmail.com

Teléfono: 771 189 5008

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Enc. Jefatura de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza

E-mail: s311276@hotmail.com

Teléfono: 55 44 63 33 33

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix

Enc. División de Pediatría del HG del CMN la Raza

E-mail: polosan@infosel.net.mx

Teléfono: 555 451 0690

Dr. Miguel Angel Villasis Keever

Investigador Titular A

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica CMNSXXI

E-mail:miguel_villasis@hotmail.com

Teléfono: 55 40 67 28 32

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
HOJA DE FIRMAS

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SILVIA MOYSEN RAMIREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE
MÉDICO ONCÓLOGO PEDIATRA ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX
JEFA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. MARTHA HERVERT JONGUITUD.
MEDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER
INVESTIGADOR TITULAR A UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA CMNSXXI

DICTAMEN DE ACEPTACION

Carta Dictamen

Página 1 de 1



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 03/11/2015

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES PEDIATRICOS ONCOLOGICOS CON NEUTROPENIA SEVERA FEBRIL EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3502-154

ATENTAMENTE

DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

http://sirelcis.imss.gob.mx/pi_dictamen_clis?idProyecto=2015-3080&idCli=3502&monit... 03/11/2015

INDICE

INDICE	7
RESUMEN	8
ANTECEDENTES	10
JUSTIFICACION	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
PREGUNTA DE INVESTIGACION	20
HIPOTESIS GENERAL	20
OBJETIVO GENERAL	21
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS	21
CRITERIOS DE ENTRADA	21
CRITERIOS DE SALIDA	22
DEFINICION DE VARIABLES	22
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	24
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
CONSIDERACIONES ÉTICAS	24
FACTIBILIDAD Y RECURSOS	24
RESULTADOS	25
GRAFICAS	28-41
DISCUSION	42
CONCLUSION	43
ANEXOS	
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	44
GRAFICA DE GANT	45
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

RESUMEN

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES PEDIATRICOS ONCOLOGICOS CON NEUTROPENIA SEVERA FEBRIL EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE JUNIO Y JULIO DE 2015.

Autores: Hervert-Jonguitud Martha, Anaya-Aguirre Susana, Sánchez-Félix Sandra, Villasis-Keever Miguel Ángel.

Introducción:

Se define neutropenia como un conteo absoluto de neutrófilos menor de 1.000 células/mm³; un conteo de 500 células/mm³, o menos, se considera de alto riesgo para el desarrollo de infecciones. La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos pacientes con neutropenia severa o profunda, definida como el conteo absoluto de neutrófilos de 100 células/mm³ o menos.¹

Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) definen fiebre como una temperatura oral aislada mayor que 38,3°C, o 38,0°C mantenida al menos durante una hora.¹

Objetivo:

Describir una población oncológica afectada por neutropenia severa febril, sus características demográficas, nutricionales, microbiológicas, de tratamiento, severidad de la enfermedad, comorbilidades asociadas y retrasos de quimioterapia.

Material y métodos:

Lugar donde se desarrollará el estudio: Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de Junio a Julio del 2015.

Diseño de estudio: Estudio descriptivo, observacional, prospectivo. Serie de casos clínicos.

Población de estudio: Pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer que sean hospitalizados por un cuadro de neutropenia severa febril durante los meses de junio y julio del 2015.

Análisis estadístico. Es una serie de casos clínicos, retrospectivo, de los pacientes pediátricos con cáncer atendidos en el hospital por un episodio de neutropenia febril severa en el periodo de junio y julio del 2015. Los resultados se describirán utilizando SPSS; tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable.

RESULTADOS

Durante los meses de junio y julio del 2015 se hospitalizaron 8 pacientes por fiebre y neutropenia severa en el servicio de oncología pediátrica, del CMN La Raza, Hospital General Gaudencio González Garza, de un total de 111 pacientes que se encontraban activos en quimioterapia durante los meses de junio y julio del 2015.

Fueron 7 mujeres y 1 hombre, la edad de presentación fue de 7.2 años (87.2 meses). De éstos, 3 pacientes se encontraban con estado nutricional normal, 3 de ellos tenían desnutrición crónica de leve y 2 de ellos desnutrición crónica moderada. Tres pacientes tuvieron infecciones asociadas, predominaron los gérmenes gram negativos, una infección fue por Klebsiella aislada en sangre periférica mediante hemocultivo, otra fue una infección de vías urinarias por E. coli aislado en urocultivo, y la última fue una infección de vías urinarias por Pseudomonas aeruginosa pero en esta última la paciente tenía como comorbilidad asociada una fistula uretero-cutánea.

La cuenta de neutrófilos al ingreso de los pacientes en 4 de ellos se encontró $< 500 \text{ cel/mm}^3$, y 4 pacientes $< 50 \text{ células /mm}^3$, lo que se traduce a que la mitad de ellos tuvieron una neutropenia profunda. Dos de ellos tuvieron neutropenia prolongada. Para recuperación de su neutropenia recibieron filgrastim, así como antibióticos como ceftazidima y amikacina. Solo 2 pacientes tuvieron diferimiento del siguiente ciclo de quimioterapia uno por que se complicó con un colon neutropénico y otro por padecer de neutropenia prolongada, afortunadamente todos los pacientes se recuperaron y egresaron a su domicilio sin complicaciones.

CONCLUSION

Con este estudio se demuestra que para que un niño con cáncer desarrolle neutropenia febril severa ($<500 \text{ cel/mm}^3$ y fiebre) se encuentran varios factores de riesgo implicados como son el uso de quimioterapia y radioterapia concomitante, las etapas avanzadas de la enfermedad aunadas a un estado de desnutrición, el uso de segundas o terceras líneas de quimioterapia en pacientes con progresión de la enfermedad. Y se confirma una vez más que la neutropenia febril severa ocasiona infecciones bacterianas en los pacientes, pero también se confirma el uso terapéutico benéfico del filgrastim en este tipo de pacientes así como también se confirma su utilidad para la profilaxis de los episodios de fiebre y neutropenia ya que de una población de 111 niños en quimioterapia solo se encontraron 8 episodios de este tipo en los 2 meses de nuestro estudio.

ANTECEDENTES

La fiebre y neutropenia en el paciente pediátrico oncológico, se considera un cuadro de severidad que en ocasiones, tiene desenlaces fatales, especialmente, en aquellos pacientes en los que la neutropenia es considerada como severa. Debido a esto se decide realizar el siguiente protocolo de estudio, tomando en cuenta a la población oncológica pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido entre junio y julio del 2015.

En base las circunstancias en las que se encuentra nuestra población, y al realizar este estudio, en un hospital de referencia, como lo es Centro Médico Nacional La Raza, consideramos que las expectativas que se tienen en este proyecto, serán favorecedoras.

No todos los pacientes oncológicos, cursan con los mismos factores de riesgo o características para el desarrollo y/o durante un cuadro de fiebre y neutropenia; por tanto, no cursan con la misma morbimortalidad, lo que consideramos importante para identificar situaciones que conlleven a una mejor calidad de vida, y a menor grado de complicación ante un proceso infeccioso, que sabemos, podría ser fatal para cualquier paciente con estas características.

La neutropenia ha sido reconocida por muchas décadas como el factor más importante que determina riesgo de infección en el paciente con cáncer. ¹ Siendo la fiebre, en ocasiones la única demostración clínica de un estado infeccioso en los pacientes con neutropenia, aunque incluso, en otros casos no se registra este dato por el compromiso que hay en su sistema inmunológico.

Se define neutropenia como un conteo absoluto de neutrófilos menor de 1.000 células/mm³; un conteo de 500 células/mm³, o menos, se considera de alto riesgo para el desarrollo de infecciones. La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos pacientes con neutropenia severa o profunda, definida como el conteo absoluto de neutrófilos de 100 células/mm³ o menos.¹

Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) definen fiebre como una temperatura oral aislada mayor que 38,3°C, o 38,0°C mantenida al menos durante una hora.¹

Los pacientes que cursan con fiebre y neutropenia, tienen un riesgo elevado de complicaciones graves, y desenlaces incluso fatales si no reciben un tratamiento e inicio rápido de terapia empírica con antibióticos de amplio espectro.

Se ha observado que el iniciar tratamiento al comienzo de la fiebre, reduce notablemente la mortalidad infecciosa, por lo que sigue considerándose la práctica estándar.²

A lo largo de los años, han existido personajes dedicados a la investigación de este estado de compromiso sistémico, por el que cursa el paciente con fiebre y neutropenia. Históricamente, Bodey fue el primero en recoger la evolución de 52 pacientes con leucemia hospitalizados por fiebre neutropénica. Observando que el porcentaje de infecciones comenzaba a aumentar cuando los granulocitos descendían por debajo de 1000/mm³, y que cuando el recuento bajaba de 500/mm³ se incrementaba ostensiblemente el porcentaje de bacteriemias graves. Además, resultó patente que la

neutropenia prolongada durante más de una semana, así como la acompañada de leucemia en progresión, tenía un pronóstico claramente peor. Otro factor pronóstico puesto de relieve por Bodey fue la demora en la instauración de tratamiento correcto. De esta forma, la supervivencia en pacientes neutropénicos, con bacteriemia por *P. aeruginosa*, disminuye del 74% al 46% cuando el tratamiento específico se demoró más de 24 horas.³

Con el objetivo de una mejor terapéutica para los pacientes hemato-oncológicos, se ha observado que la tendencia actual respecto al manejo del paciente con fiebre y neutropenia, ha sido sin duda, el tratar de individualizar cada caso, según las características por la que curse el mismo.

Por ejemplo, se refiere que aquellos con dosis estándar de quimioterapia suelen desarrollar una neutropenia severa, con una duración media de 2-3 días. La fiebre se mantiene durante 1-2 días y por tanto, en el 80% de las ocasiones no se modifica el esquema antibiótico inicial. En ocasiones no se encuentra un foco clínico ni se aíslan microorganismos en los cultivos, por tanto, el 40-60% de los casos se clasifican como fiebre de origen desconocido, y sobre ellos hay muy poca bibliografía referente al mecanismo etiopatogénico subyacente. Aparece un foco clínico evidente desde el principio, en el 25% de las ocasiones, mientras que los hemocultivos son positivos sólo en aproximadamente un 10% de los casos. Las muertes infecciosas son inferiores al 2%, y en general se enmarcan en el contexto de enfermos deteriorados previamente por su enfermedad de base. En contraste, los pacientes con leucemias tienen hemocultivos positivos en el 25-30% de los casos, la neutropenia tarda dos semanas en recuperarse y ello permite la entrada en escena de los hongos y nuevas oleadas de bacteriemias disruptivas.⁴

En los últimos años se están utilizando diversos sistemas pronósticos para la estratificación de los episodios, el más utilizado hasta el momento, es el sistema de Talcott y MASCC.

El sistema de Talcott, es el primer sistema pronóstico, que en 1988 publicó una revisión retrospectiva, que incluyó al menos un 50% de pacientes con tumores hematológicos. El elevado número de pacientes con leucemia, limita su valor pronóstico, porque distorsiona la interpretación de los resultados en pacientes con tumores sólidos. Por otra parte, el hecho de que el estudio es una revisión retrospectiva de casos, desembocó en que sólo se definieron 4 grupos pronósticos. Los cuales, se encuentran registrados en la siguiente tabla⁴:

Los 4 grupos de Talcott⁴

Grupo	Característica	Tasa de Complicaciones	Mortalidad
I	Nosocomial	34%	13%
II	Comorbilidad	55%	12%

III	Neoplasia sin control	31%	18%
IV	Ninguna	2%	0%

El grupo I: comprende los casos que acontecen en mitad de un ingreso por otro motivo.

El grupo II: incluye la neutropenia febril con algún signo de deterioro clínico desde el principio, es decir, con alguna complicación secundaria al proceso infeccioso, ya establecida.

El grupo III: principalmente incluye a pacientes con leucemia que no han entrado en remisión completa tras un ciclo de quimioterapia.

El grupo IV: comprende al resto de pacientes, y es el más numeroso (70% de los episodios).

Por otro lado, el sistema MASCC, evaluó a 1531 pacientes pertenecientes a 15 países⁴. Por lo que es considerado, un estudio de tipo prospectivo, que incluyó al menos a un 50% de pacientes con neoplasias hematológicas. En este sistema, se da un puntaje (cuyo valor máximo es 26), en el que se plantea que a mayor puntaje, las condiciones del paciente son mejores; con lo que tenemos que:

Característica	Puntos
1. Asintomático o síntomas leves.....	5
2. No hipotensión (Tensión arterial > 90 mm Hg).....	5
3. No EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica.....	4
4. No infección fúngica previa.....	4
5. No deshidratación que requiera fluidoterapia.....	3
6. Síntomas moderados.....	3
7. Paciente ambulatorio.....	3
8. Edad <60 años.....	2

Probablemente, los estudios de Talcott/MASCC hayan tenido un gran impacto, debido a que apoyan el tratamiento individualizado y ayudan a determinar ciertos factores de riesgo que debemos tomar

en cuenta para determinar las condicionantes de cada paciente que finalmente, darán pauta al pronóstico del paciente hemato-oncológico.

Los estudios en el área pediátrica han demostrado que, desde el punto de vista clínico y de los exámenes complementarios, existen factores que permiten predecir el riesgo que puede tener un infante de tener una evolución complicada. Los principales factores de riesgo que se deben considerar al ingreso del paciente con diagnóstico de neutropenia febril y que indican un mal pronóstico, son los siguientes⁷.

Al ingreso:

- Presentación aguda de neutropenia
- Duración de la neutropenia
- Bacteriemia
- Mal estado general
- Menor de 1 año
- Leucemia o linfoma
- Celulitis en cara, alrededor del catéter o perianal
- Gingivitis necrosante
- Mucositis grave
- Enteritis
- Dificultad respiratoria grave
- Enfermedad de base no controlada
- Compromiso de médula ósea por enfermedad de base
- Expectativa de tener neutropenia mayor de 7 días
- Presencia de signos de enfermedad concomitante (falla renal, insuficiencia hepática, falla cardíaca, sangrados de difícil control, etc.)
- Proteína C reactiva (PCR) >90 mg/L
- Plaquetas <50.000/mm³
- Neutrófilos o monocitos menores de 100/mm³
- Quimioterapia reciente (últimos 7 días)

A las 48 horas:

- Hemocultivo positivo
- Estado febril
- Foco clínico sin control
- Signos de enfermedad asociada

Santolaya y colaboradores elaboraron una escala de riesgo para identificar los pacientes que tienen bajo riesgo de presentar una infección bacteriana invasiva y de este modo generar protocolos de manejo menos agresivos que los tradicionales⁹. En sus estudios secuenciales, su grupo halló cinco parámetros que permitían clasificar un paciente como de bajo o alto riesgo: PCR sérica >90 mg/L, presencia de hipotensión, conteo de plaquetas <50.000/mm³, intervalo <7 días después del último ciclo de quimioterapia y tener leucemia como tipo de cáncer¹⁰.

Así tenemos que, se consideró alto riesgo para infección bacteriana invasiva si tenía dos o más factores de riesgo o si presentaba una PCR mayor de 90, hipotensión o recaída de leucemia como único factor. Por el contrario, se consideró bajo riesgo si no tenía factores o si tenía, como únicos factores, un conteo de plaquetas ≤50.000/mm³ o haber recibido quimioterapia en los últimos 7 días¹¹.

Otra regla para predicción de bajo riesgo en pacientes oncológicos pediátricos fue diseñada por Klaassen y colaboradores. Este grupo propone que los pacientes con fiebre y neutropenia que presenten un conteo inicial de monocitos ≥0,1 x 10⁹/L, sin enfermedades asociadas ni radiografía de tórax anormal, pueden considerarse para una terapia inicial menos agresiva¹². No hay una regla de predicción de riesgo aceptada en forma universal¹³.

Tomando como base, la determinación total de neutrófilos que tenemos en los pacientes con fiebre y neutropenia, hay que considerar, que los niños con cáncer presentan diferente grado de gravedad e inmunocompromiso, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben, la presencia de neutropenia febril constituye una complicación frecuente y una emergencia infectológica e ellos⁶.

Se estima que un niño con una leucemia linfoblástica aguda (la patología oncológica más frecuente en pediatría), recibe tratamiento quimioterápico, en promedio, por dos años, período en el que presenta alrededor de seis episodios de neutropenia febril. Las infecciones representan las complicaciones más frecuentes en estos pacientes y producen una significativa morbi-mortalidad⁶.

Sin duda, con el transcurso de los años, la epidemiología ha ido cambiando, teniendo que se han observado complicaciones infecciosas de tipo viral, bacteriano y/o fúngico. Además, ciertos autores, refieren que entre el 15 y 25% de los niños latinoamericanos, con neutropenia febril, presentarán bacteriemia⁶.

En el caso de las infecciones asociadas a hongos, se ha observado que se presentan usualmente de manera tardía en pacientes con neutropenia febril, por tanto, es de esperarse y debemos adelantarnos ante la sospecha de afecciones por este tipo de microorganismos cuando estemos frente a un paciente con neutropenia febril al menos posterior a 72 horas de tratamiento antimicrobiano adecuado.

La epidemiología ha ido virando en los pacientes con neutropenia febril, esto se debe en parte, al uso de nuevos tratamientos antineoplásicos, a la resistencia de microorganismos ante los

antimicrobianos con los que contamos, por lo que es necesario ser más selectivos con el uso de terapia antibiótica, determinando factores de riesgo en cada paciente, y tomando especial atención en las características que determinan su estado actual (como es el caso de uso de catéteres temporales o permanentes, sondas vesicales, intubación orotraqueal, sondas de alimentación, pleurostomías, o cualquier otro factor invasivo que rompa con la homeostasis del individuo).

Durante la década de los 80's, se reportaba un predominio de infecciones causadas por bacilos gramnegativos (p. ej.: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*). Posteriormente se observó un descenso en la frecuencia de estos patógenos y un aumento relativo de las cocáceas grampositivas, las que en la actualidad tienen una frecuencia entre 45 y 70% de acuerdo a la serie considerada (p. ej.: *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo *viridans*). Asimismo, se pudo observar un incremento de las infecciones polimicrobianas, especialmente bacteriemias⁶.

Debe considerarse además la emergencia de patógenos habituales pero con cambios en sus patrones de susceptibilidad a antimicrobianos, como *Enterococcus* spp resistentes a vancomicina, *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilina y/o cefalosporinas de tercera generación, *S.* grupo *viridans* con resistencia a beta-lactámicos y bacilos gramnegativos productores de beta-lactamasas de espectro extendido, que afectan con frecuencia a pacientes con neutropenia febril. Las infecciones fúngicas han aumentado su frecuencia durante la última década en niños con neutropenia febril. Éstas se presentan como infecciones secundarias y sólo 5% lo hace en el comienzo del episodio de la neutropenia febril. *Candida* spp (p. ej.: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) son las prevalentes dentro de este grupo, seguido de *Aspergillus* spp (p. ej.: *A. fumigatus*, *A. fl avus*, *A. niger*). Las infecciones por *Pneumocystis jiroveci* se observan con mayor frecuencia en niños con leucemia que no reciben quimioprofilaxis rutinariamente. Las infecciones por virus herpes simplex afectan la boca y/o el tracto digestivo en forma secundaria a la administración de la quimioterapia. Las reactivaciones de infección por citomegalovirus son poco frecuentes en estos pacientes. Los virus respiratorios, tales como virus respiratorio sincicial, influenza, adenovirus, parainfluenza y afectan frecuentemente a los pacientes con neutropenia febril con un patrón estacional⁶.

Dentro de los estudios de laboratorio y gabinete que debemos solicitar, ante el cuadro de neutropenia febril en los pacientes oncológicos, tenemos sin duda:

Biometría hemática completa, con fórmula leucocitaria, que nos ayude a determinar si existen factores asociados como anemia, datos de respuesta inflamatoria sistémica con marcaje por laboratorio, así mismo, la cuenta de neutrófilos para otorgar nivel de severidad de la neutropenia si es que hubiera. Serán necesario además pruebas de función hepato-renal, ya que dentro del tratamiento con quimioterapia, tenemos diversos fármacos hepato y nefrotóxicos.

Entre otras pruebas a solicitar, tenemos a los indicadores que se correlacionan con infecciones bacterianas, como proteína C reactiva (que se incrementa a partir de las 8 horas post-infección con pico máximo entre las 24 y 48 horas del comienzo de la misma. Además una cifra mayor a 90mg/L,

es un predictor significativo de infección bacteriana invasora). Procalcitonina y citoquinas (para la predicción precoz de sepsis en niños con neutropenia febril)⁶.

Recordar que los policultivos son indispensables para la terapéutica dirigida, sin embargo, debido a que siempre habrá sesgos, es importante mencionar que la toma de un cultivo es solamente un apoyo diagnóstico, por lo que esto no deberá retrasar el tratamiento bajo ningún motivo.

Es recomendable, al menos la toma de dos hemocultivos periféricos, (de punciones diferentes), separados cada uno de ellos por 20 minutos, así como una serie de hemocultivos accediendo por cada lumen del catéter venoso central con el que se cuente¹⁴. Se deberá extraer la cantidad de sangre a extraer deberá ser proporcional a la cantidad de medio de cultivo del frasco, siendo en general aceptable una dilución de 1/5 a 1/10. El volumen recomendado en niños es entre 2 y 5 ml; en adolescentes es de 10 ml, similar al recomendado en adultos^{14,15}. Examen general de orina, y urocultivo, coprocultivo (en todos los pacientes que presenten diarrea o signos de enteritis), así como un test para la búsqueda de toxina A y B de *Clostridium difficile* en los niños con diarrea¹⁶. Cultivo de líquido cefalorraquídeo, en aquellos niños con sospecha de infección del sistema nervioso central⁶.

Entre los estudios de gabinete que se deben realizar ante un cuadro de neutropenia febril, tenemos: radiografía de tórax, en búsqueda de un foco infeccioso a este nivel. Radiografía de abdomen, en caso de sospecha de enteritis. Sin embargo, para el caso de enteritis neutropénica, (o tifitis, como también es conocida esta entidad) idealmente, se debe realizar ecografía abdominal para poder evaluar engrosamiento abdominal (mayor a 5 mm es considerado anormal y contribuye al diagnóstico, teniendo que un engrosamiento mayor de 10mm se relaciona con alta mortalidad).

Entre otros estudios de gabinete tenemos, la ecografía, utilizada en caso de sospecha de endocarditis o para en aquellos casos en los que se encuentra infección relacionada a catéter venoso central. El uso de Tomografía axial computada, puede ser provechoso, en caso de afecciones en las que se sospeche infección pulmonar sin encontrar datos radiográficos o en caso de agentes fúngicos como *Aspergillus* spp. , afecciones con lesiones cavitadas o necróticas a éste nivel. La tomografía axial computada, es de mucha utilidad para los casos que cursan con enteritis neutropénica, candidiasis hepato-esplénica (pacientes que cursan distensión abdominal, ictericia tras recuperarse de la neutropenia). Cabe mencionar también, la Tomografía axial computada de cerebro, cuando se sospeche de afección a nivel de sistema central nervioso, por infección o diseminación tumoral, entre otras causas¹⁶⁻²³.

La mayoría de los estudios de gabinete implican radiación masiva, y la eventual necesidad de sedación o anestesia en pacientes pequeños, dificulta o aminora la posibilidad de realizar este tipo de estudio. El uso de resonancia magnética, es muy útil para diferenciar los estadios de procesos hemato-oncológicos, así como identificación temprana de padecimientos o procesos inflamatorios que no pueden ser evidenciados con la tomografía.²⁴⁻²⁶

En cuanto al tratamiento, tenemos vertientes que refieren que de manera ambulatoria, ofrece ventajas psicológicas y sociales al paciente y a su familia, sin embargo, la mayoría de los pacientes, se ven afectados por infecciones invasoras que incrementan la morbimortalidad, por lo que se debe recomendar un esquema empírico inicial intravenoso, de amplio espectro, y siempre intrahospitalario.²⁷⁻²⁹.

Se han realizado clasificaciones de riesgo en diversos estudios de meta-análisis donde comparan la falla terapéutica de monoterapia contra terapia asociada a aminoglucósidos, demostraron leve ventaja de la monoterapia para el grupo en general, efecto que se mantuvo en los subgrupos de pacientes bacteriémicos o aquellos con neutropenia severa³⁰. Sin embargo, es importante considerar la epidemiología de cada institución para ofrecer un tratamiento enfocado.

La presencia de infección por cocos grampositivos, como *S. coagulasa* negativa seguido de *S. aureus* y, en menor proporción, *Streptococcus* sp., es frecuente en estos pacientes, asociada a compromiso hemodinámico, fiebre de inicio súbito o mucositis intensa³¹⁻³³. El tratamiento puede ser a base de cloxacilina o vancomicina³⁴. Duración de la terapia antimicrobiana Se establecerá de acuerdo a la evaluación de riesgo³⁴.

En caso de pacientes que cursen con fiebre, la terapia antimicrobiana se extenderá hasta que el paciente esté al menos 48 horas afebril y con neutrofilos > 500/ mm³ por dos días consecutivos, completando un mínimo de 7 días de antibiòtico³⁵. Si el paciente continúa con evolución favorable, pero persiste con neutropenia severa, sin anticiparse la recuperación medular, se recomienda prolongar el tratamiento antimicrobiano durante 14 días, para posteriormente suspender y vigilar estrechamente la evolución clínica³⁶.

Otro punto importante a mencionar, es la terapia antifúngica empírica, ya que alrededor del 20% de los pacientes con neoplasias hematológicas, que presentan neutropenia profunda (neutrófilos < 100/mm³) y prolongada (> 10 días), tendrán una infección por hongos, entre los cuales, se destaca *Candida* sp o *Aspergillus* sp³⁷.

El tratamiento precoz de las infecciones oportunistas, es esencial para disminuir la mortalidad asociada a ellas. Se ha recomendado, la introducción de antifúngicos de forma empírica, si la neutropenia y fiebre persisten después de 7 días de un tratamiento antimicrobiano apropiado³⁶⁻³⁷, con el objeto de tratar precozmente infecciones micóticas ocultas o prevenir su desarrollo.

Se debe realizar previo al inicio terapéutico, el siguiente screening: examen de fondo de ojo, búsqueda de hifas o pseudohifas en orina, biopsia y cultivo de lesiones de piel, estudio de diversos parénquimas por imágenes: TAC de pulmón, abdomen, y cavidades paranasales, galactomanano (para *Aspergillus*)³⁷. El tratamiento, por años, ha sido Anfotericina B deoxicolato sin embargo, su nefrotoxicidad y las reacciones relacionadas a su infusión han motivado la evaluación de alternativas tales como azoles (fluconazol, itraconazol y voriconazol), formulaciones lipídicas de anfotericina B y equinocandinas en este grupo de pacientes³⁷.

La duración de la terapia antifúngica es de al menos 14 días o hasta la resolución de los síntomas y de la inmunosupresión de base³⁸.

Dosis de antifúngicos recomendados en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre³⁸:

Antifúngico	Niños	Adultos
Anfotericinas		
Anfotericina B deoxicolato	0,75-1mg/kg/día	0,8-1 mg/kg/día
Anfotericina liposomal	3-5mg/kg/día	3 - 5 mg/kg/día
Equinocandinas		
Caspofungina	50 mg/m ² /día	70/50 mg/día
Azoles		
Fluconazol	6mg/kg/do inicio-12mg/kg/día mantenimiento	800/400 mg/día
Voriconazol	12mg/kg inicio/ 8mg/kg/día mantenimiento	400mg/kg/día inicio /400mg/kg/día mantenimiento

Por tanto, resumiendo la vertiente de tratamiento, tenemos que³⁸⁻⁴⁰:

Aquellos pacientes considerados de alto riesgo, por las condiciones en las que se encuentran, deben ser tratados de manera intrahospitalaria y con antibioticoterapia endovenosa, inicialmente con un betalactámico antipseudomónico, como lo son: piperacilina-tazobactam, cefepime, carbapenem. En caso de complicaciones, como inestabilidad hemodinámica o neumonía, sospecha a resistencia antimicrobiana, se deberá asociar un aminoglicósido, fluoroquinolona o vancomicina.

Algunas indicaciones para el uso de vancomicina son: Inestabilidad hemodinámica o evidencia de sepsis, neumonía documentada, hemocultivo: bacteria Gram positiva, incluso antes de identificación definitiva, sospecha clínica de infección relacionada con catéter, infección de la piel o tejidos blandos de cualquier localización, colonización con *S. aureus* resistente a metilina (MRSA), *Enterococcus* spp resistente a vancomicina (VRE) y *S. pneumoniae* resistente a penicilina, mucositis grave.

En caso de alergia a penicilina, se puede utilizar: ciprofloxacino + clindamicina o aztreonam + vancomicina.

En caso de pacientes de bajo riesgo, se puede utilizar antibioterapia empírica oral o endovenosa, inicialmente en el hospital y posteriormente, continuar tratamiento ambulatorio si las condiciones

concomitantes lo permiten, con ciprofloxacino + Amoxicilina clavulánico o Ciprofloxacino + Clindamicina.

Se debe considerar, la suspensión de vancomicina (en caso de régimen empírico inicial), si a las 48 horas no se evidencia infección por gérmenes Gram positivos.

Ante fiebre persistente en paciente estable, raramente se requerirá cambiar el esquema de antibioterapia empírica iniciado. Sin embargo, si la fiebre persiste por más de 72 horas, es recomendable tomar cultivos nuevamente e identificar el origen de la infección, si es que aún se desconoce.

En caso de presentarse diarrea o afección intestinal, la toma de coprocultivo y toxina de *Clostridium difficile* es necesaria para determinación de foco infeccioso, incluso, si se sospecha de colon neutropénico, valorar realizar ultrasonografía o tomografía computada de abdomen.

En pacientes inestables hemodinámicamente y con fiebre persistente sin un foco infeccioso, se deberá ampliar el espectro a cubrir: Gram negativos resistentes, Gram positivos, anaerobios y hongos: si se inicia con cefalosporina, se podrá asociar meropenem o algún aminoglicósido, ciprofloxacino, aztreonam o vancomicina.

Se debe considerar cobertura antifúngica empírica (incluyendo hongos filamentosos) en: pacientes de alto riesgo, con fiebre persistente o fiebre recurrente, después de 4-7 días de antibioterapia empírica de amplio espectro. Se asociará fluconazol u otro antifúngico (si recibía profilaxis con fluconazol).

Si existen datos de clínica de esofagitis, asociar aciclovir y/o fluconazol (pensando en esofagitis por virus de herpes zoster o Candida).

Si el sitio de infección se ha documentado, se debe tratar según la localización de la infección y el microorganismo aislado, el tiempo adecuado para la erradicación de la infección diagnosticada. Si el tratamiento finaliza antes de la recuperación de la neutropenia y el paciente está afebril y estable, continuar profilaxis con ciprofloxacino oral hasta recuperación de la neutropenia (cuenta absoluta de neutrófilos ≥ 500). Por el contrario, si el sitio de infección no ha sido identificado, pero el paciente se considera de bajo riesgo y se encuentra afebril al tercer día de la terapia endovenosa, clínicamente estables, y cultivos negativos, se puede seguir su tratamiento a antibioterapia oral con amoxicilina-clavulánico + ciprofloxacino. En estos casos, si hay evidencia de inicio de recuperación hematológica se puede suspender la antibioticoterapia antes de la recuperación hematológica completa.

Si el sitio infeccioso no ha sido documentado, en un paciente de alto riesgo, el tratamiento debe mantenerse hasta que se resuelva la neutropenia (cuenta de neutrófilos absolutos ≥ 500). Incluso, mantener el tratamiento intravenoso de amplio espectro hasta resolución de la fiebre. Tras 4-5 días estando afebril y estable, es posible pasar a profilaxis con Ciprofloxacino oral o endovenoso hasta recuperación de la neutropenia.

La profilaxis antibiótica se puede considerar en pacientes de alto riesgo con neutropenia severa (cuenta absoluta de neutrófilos ≤ 200) y prolongada (>7 días).

Se recomienda realizar profilaxis antifúngica frente a *Candida* en grupos de riesgo como aquellos pacientes postrasplantados alogénico, leucemia aguda con quimioterapia de inducción o inducción a la remisión. Antifúngicos aceptables: fluconazol, itraconazol, voriconazol y caspofungina³⁷⁻⁴⁰.

JUSTIFICACION

Es importante describir las características de la población oncológica afectada por neutropenia severa febril, cuestiones nutricionales, microbiológicas, de tratamiento y severidad de la Enfermedad con la finalidad de conocer más a fondo esta patología, su comportamiento y estar más alerta para prevenir y conocer las comorbilidades que envuelven un episodio de neutropenia febril severa en niños con cáncer.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La realización de estudios descriptivos en los que se plasmen características nutricionales, microbiológicas, severidad de cuadros infecciosos y tratamiento, así como las comorbilidad asociada en niños con neutropenia severa febril y cáncer son necesarias para ayudar a su prevención y así evitar los desenlaces que ello conlleva.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características de los pacientes pediátricos oncológicos, con neutropenia severa febril en el Centro Médico Nacional la Raza, en el periodo comprendido entre junio y julio de 2015?

HIPOTESIS GENERAL

No se requiere, puesto que el presente, es un estudio de tipo descriptivo.

OBJETIVO GENERAL

Fue describir una población oncológica afectada por neutropenia severa febril, sus características nutricionales, microbiológicas, de tratamiento, severidad de la enfermedad, comorbilidades asociadas y retrasos de quimioterapia.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar qué porcentaje de los pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia febril cursa con infección bacteriana asociada con germen aislado, alguna otra morbilidad asociada y retraso en el esquema de quimioterapia.

Describir los esquemas de quimioterapia que se administraron y ocasionaron la neutropenia febril.

Describir si el paciente recibió profilaxis para la neutropenia, y si a pesar de ello desarrollo neutropenia febril; es decir, describir las fallas terapéuticas con filgrastim.

Describir si el estado nutricional influyo en la aparición de neutropenia febril severa en niños con cáncer.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS:

Lugar donde se desarrollará el estudio: Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de Junio a Julio del 2015.

Diseño de estudio: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo. Serie de casos clínicos.

Población de estudio: Pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer que sean hospitalizados por un cuadro de neutropenia severa febril en Centro Médico Nacional La Raza, durante los meses de junio y julio del 2015.

CRITERIOS DE ENTRADA

- a) **Criterios de inclusión:** Pacientes pediátricos, masculino y femeninos, mayores de un mes de edad y menores de 16 años, con diagnóstico de cáncer y neutropenia febril severa, que se encuentren hospitalizados en el Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido entre junio y julio de 2015.

- b) **No inclusión:** Pacientes pediátricos oncológicos, que cursaban con inmunodeficiencia previamente conocida, anemia aplásica, neutropenia crónica severa (congénita, cíclica, autoinmune).

CRITERIOS DE SALIDA

- a) **Criterios de exclusión:** Pacientes que no tengan datos completos en el expediente clínico.
- b) **Criterios de eliminación:** Pacientes pediátricos oncológicos, con fiebre y neutropenia leve o moderada.

Cálculo de la muestra

En este tipo de estudio no se requiere cálculo de la muestra.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Escala de medición	Unidades de medición
Género.	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Cualitativa dicotómica	Femenino, masculino
Edad.	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o plantas. Se expresa en meses o años.	Cuantitativa Numérica	<i>Años/meses</i>
Factor estimulante de colonias	Sustancia obtenida por recombinación genética, que estimula la producción de células sanguíneas. Entre los factores estimuladores de colonias, están los factores estimuladores de colonias de granulocitos (FEC-G), los factores estimuladores de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) y la promegapoyetina.	Cualitativa Dicotómica	Filgrastim, Pegfilgrastim
Esquema quimioterapia utilizada	Fármaco citotóxico empleado para el tratamiento del cáncer de acuerdo a un protocolo establecido, que puede causar efectos adversos.	Cualitativa Nominal	ICE, VIP, VAC-EPI, CFA/VP16, CDDP-EPI, CFA+Epi+CDDP.

Tipo de tumor	Estirpe histopatológica, que establece el tipo de cáncer del que se trata.	Cualitativa nominal	Tumor de sistema nervioso central, neuroblastoma, osteosarcoma, tumor neuroectodérmico primitivo, sarcoma de Ewing, otro sarcoma de partes blandas, retinoblastoma, entre otros tumores.
Cuenta absoluta de neutrófilos	Número total de neutrófilos en sangre periférica, (reportada en biometría hemática), con expresión en células/mm ³ .	Cuantitativa numérica	Número de células por milímetro cúbico, después del termino de ciclo de quimioterapia
Neutropenia severa secundaria a quimioterapia	Número de neutrófilos totales < 500 células dentro de los 21 días consecutivos después de haber dado un ciclo de quimioterapia.	Cualitativa dicotómica	Presente/ausente
Germen Aislado	Organismo microscópico (bacteria, virus, parásito unicelular, hongo), capaz de producir enfermedad, y que ha sido aislado en un medio de cultivo.	Cualitativa dicotómica	Presente/ausente (en hemocultivos centrales, periféricos, urocultivos, coprocultivos, etc.)
Comorbilidad	Coexistencia en el mismo individuo de un trastorno inducido por una entidad distinta a la que se encuentra en cuestión.	Cualitativa dicotómica	Presente-Ausente (por ejemplo: colitis neutropénica, choque séptico, mucositis, etc.)
Diferimiento en la aplicación del siguiente ciclo de quimioterapia programado	Diferir: retrasar o suspender la aplicación de una acción.	Cualitativa dicotómica	Si /No (ejemplo: postergar la aplicación o el ciclo de quimioterapia que se tenía programado, en un paciente con neutropenia severa)
Número de ciclos (de quimioterapia)	Cantidad referente a una serie de fases por las que pasa un fenómeno periódico.	Cuantitativa numérica	Del 1 al 12, consecutivos. (Ejemplo: Número de ciclos de quimioterapia que ha recibido el paciente desde el momento que inicio el tratamiento a la fecha actual).

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer que cursen con un episodio de fiebre asociado a neutropenia severa (neutrófilos absolutos de menos de 500/mm³), se les hará revisión del expediente clínico para extraer de ahí las características nutricionales, tipo de neoplasia, tipo de quimioterapia del paciente. Se revisaran sus resultados de laboratorio, para saber la cifra de neutrófilos absolutos, plaquetas y PCR, se verificara el episodio de fiebre, se documentará si hubo o no germen aislado, así mismo, si hubo o no una comorbilidad asociada en ese periodo. Además se verificará si hubo retraso para la aplicación de la quimioterapia, así como el esquema de quimioterapia al que fue sometido. Se hará revisión en cuanto a la terapéutica y aplicación de filgrastim.

ANALISIS ESTADISTICO

El presente estudio, es una serie de casos descriptivo, prospectivo, observacional, de pacientes pediátricos oncológicos, atendidos en Centro Médico Nacional La Raza, que cursaron con un episodio de neutropenia febril severa en el periodo de junio y julio del 2015. Al tratarse de un estudio descriptivo, los resultados se presentarán mediante tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable, según los resultados obtenidos.

CONSIDERACIONES ETICAS

Este tipo de estudio clínico implica una investigación prospectiva de serie de casos clínicos, que no incluye riesgo de acuerdo al reglamento de investigación en salud, debido a que es un estudio únicamente descriptivo.

FACTIBILIDAD Y RECURSOS

RECURSOS HUMANOS:

Pacientes pediátricos con cáncer y un episodio de neutropenia febril hospitalizados en Centro Médico Nacional La Raza, durante los meses de junio y julio del 2015.

RECURSOS MATERIALES:

Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos y electrónicos, carnet de quimioterapia, Base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.

RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos.

RESULTADOS

Durante los meses de junio y julio del 2015 se hospitalizaron 8 pacientes por fiebre y neutropenia severa en el servicio de oncología pediátrica, del CMN La Raza, Hospital General Gaudencio González Garza, de un total de 111 pacientes que se encontraban activos en quimioterapia durante los meses de junio y julio del 2015.

Fueron 7 mujeres y 1 hombre, la edad de presentación fue de 7.2 años (87.2 meses). De éstos, 2 pacientes se encontraban con sobrepeso, 5 en estado nutricional normal y 1 de ellos tenían desnutrición crónica moderada. Tres pacientes tuvieron infecciones asociadas, predominaron los gérmenes gram negativos, una infección fue por Klebsiella aislada en sangre periférica mediante hemocultivo, otra fue una infección de vías urinarias por E. coli aislado en urocultivo, y la última fue una infección de vías urinarias por Pseudomonas aeruginosa pero en esta última la paciente tenía como comorbilidad asociada una fistula uretero-cutánea.

La cuenta de neutrófilos al ingreso de los pacientes en 4 de ellos se encontró < 500 cel/mm³, y 4 pacientes < 50 células /mm³, lo que se traduce a que la mitad de ellos tuvieron una neutropenia profunda. Dos de ellos tuvieron neutropenia prolongada. Para recuperación de su neutropenia recibieron filgrastrim, así como antibióticos como ceftazidima y amikacina. Solo 2 pacientes tuvieron diferimiento del siguiente ciclo de quimioterapia uno por que se complicó con un colon neutropénico y otro por padecer de neutropenia prolongada, afortunadamente todos los pacientes se recuperaron y egresaron a su domicilio sin complicaciones.

RESULTADOS POR CASO:

1. Paciente femenino, de 7 años, 11 meses, con índice de masa corporal 21, con diagnóstico de retinoblastoma, estadio III C de Pratt, con progresión de la enfermedad. En segunda línea de quimioterapia en tratamiento con régimen 2, a base de Idarrubicina, ciclofosfamida, cisplatino, temozolomida y prednisona. Que había recibido ya 5to. ciclo de quimioterapia. Ingresó con diagnóstico de fiebre y neutropenia, en la tercera semana posterior al inicio del 5to. ciclo de quimioterapia, se determina foco infeccioso en vía urinaria, con aislamiento de E. coli; cuenta sérica de neutrófilos menor de 50 cel/mm³, recibió seis dosis de filgrastrim.
2. Paciente femenino, de 2 años de edad, con índice de masa corporal de 16.47, con diagnóstico de Hepatoblastoma Pretext II, en tercer ciclo de quimioterapia con esquema PLADO (cisplatino más epirrubicina). Ingresó con fiebre y neutropenia en la segunda semana posterior al ciclo de quimioterapia, e ingresó con cifra de neutrófilos menor de 500cel/mm³. Recibió 5 dosis de filgrastrim, no tuvo complicaciones ni diferimientos para el próximo ciclo de quimioterapia.

3. Paciente femenino, de 6 años, 11 meses de edad, con índice de masa corporal de 14.22, diagnóstico de Sarcoma de Ewing extraóseo de brazo y antebrazo izquierdo, en segundo ciclo de quimioterapia con esquema VEC (Vincristina, Epirubicina, Ciclofosfamida), alterno con IE (Ifosfamida y Etopósido). Inicia con fiebre y neutropenia en la segunda semana posterior a quimioterapia. Recibió 5 dosis de filgrastim, ingresa con cuenta de neutrófilos menor a 50 cel/mm³. Desarrolló neutropenia prolongada y colon neutropénico, por lo que se fue necesario diferir el siguiente ciclo de quimioterapia, sin embargo, se recuperó favorablemente.

4. Paciente femenino de 11 años, 8 meses de edad, con índice de masa corporal de 25.95, diagnóstico de Linfoma no Hodgkin, tipo Burkitt, primario de mandíbula, Estadio III, quien inicialmente fue tratada con esquema CHOP (Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), en otra unidad, por lo que se lleva a reinducción en nuestro hospital con esquema Bleomicina - CHOP. Posterior a la intensificación con antracíclico, no recibió dosis de filgrastim debido a que aún no había terminado la fase de consolidación (como está establecido para linfomas o leucemias), desarrolló fiebre y neutropenia (con cifra inicial de neutrófilos menor de 50 cel/mm³). Actualmente la paciente se encuentra estable, recibiendo segunda línea de quimioterapia en fase de consolidación con esquema Murphy.

5. Paciente femenino, de 2 años, 8 meses de edad, con índice de masa corporal de 10.32, diagnóstico de Rbdomiosarcoma embrionario de pierna izquierda, Estadio III, en tercera línea de tratamiento con VEC (Vincristina, Epirubicina, Ciclofosfamida), recibió 3 dosis de filgrastim. Cursó con fiebre y neutropenia en la segunda semana posterior a quimioterapia. Ingresa con cifra de neutrófilos menor de 500cel/mm³, no tuvo contratiempo para recibir siguiente ciclo de quimioterapia.

6. Paciente masculino, de 13 años de edad, con índice de masa corporal 19.11, con diagnóstico de linfoma no Hodgkin de células B, en tratamiento con BMF 90 (metotrexate, Ara C, ciclofosfamida y prednisona), que en la segunda semana posterior a su quinto ciclo de quimioterapia, ingresa a hospitalización con fiebre y neutropenia, con cifra de neutrófilos menor a 500cel/mm³. Recibió 6 dosis de filgrastim (debido a que ya había completado fase de consolidación). El paciente evolucionó con neutropenia prolongada, por lo que ameritó diferimiento de siguiente ciclo de quimioterapia.

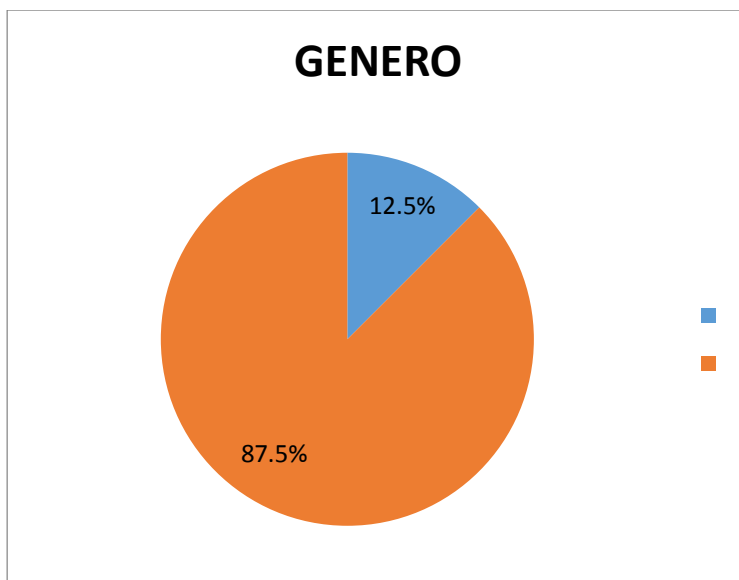
7. Paciente femenino 2 años de edad, con índice de masa corporal de 15.88, con diagnóstico de tumor germinal puro extragonadal primario de piso pélvico (tumor de senos

endodérmicos), estadio IV. Ingresa al hospital por haber presentado fiebre y neutropenia en la segunda semana posterior a 2do. ciclo de quimioterapia, con cifra inicial de neutrófilos menor de 500cel/mm³, además de fístula uretero-cutánea e infección de vías urinarias por *Pseudomonas aeruginosa*. Recibió 6 dosis de filgrastim. La paciente se recuperó favorablemente de este cuadro, sin embargo, el estadio tan avanzado de la enfermedad, con infiltración hepática, pulmonar y metástasis a hueso, tuvo un desenlace fatal antes de recibir su tercer ciclo de quimioterapia.

8. Paciente femenino de 12 años de edad, con índice de masa corporal de 24.69, con diagnóstico de astrocitoma anaplásico en tratamiento con ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) más Temozolomida. Ingresa al hospital con fiebre y neutropenia en la 2da. semana posterior al cuarto ciclo de quimioterapia y radioterapia concomitante. Recibió 5 dosis de filgrastim, e ingresa con cifra de neutrófilos menor de 50cel/mm³, sin embargo se recuperó favorablemente, sin diferimientos de siguiente ciclo de quimioterapia.

GRAFICAS

1.- Género de la población estudiada, en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio y julio de 2015.

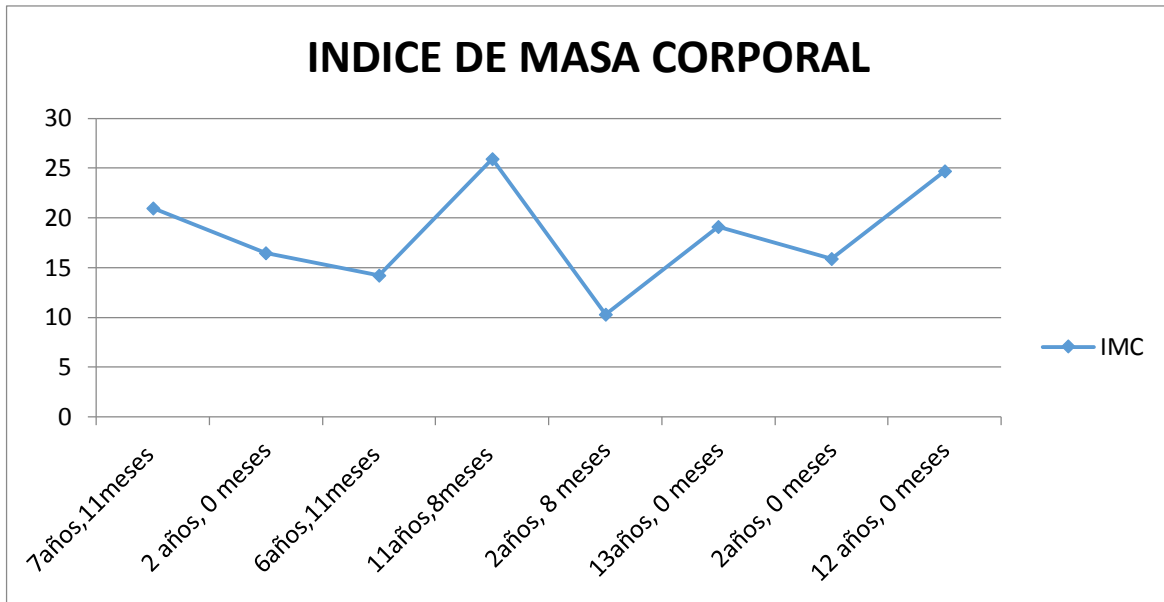


Género	Número de pacientes	Porcentaje
Femenino	7	87.5%
Masculino	1	12.5%

Moda: femenino

GRAFICAS

2.- Índice de masa corporal de la población estudiada, en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio y julio de 2015.

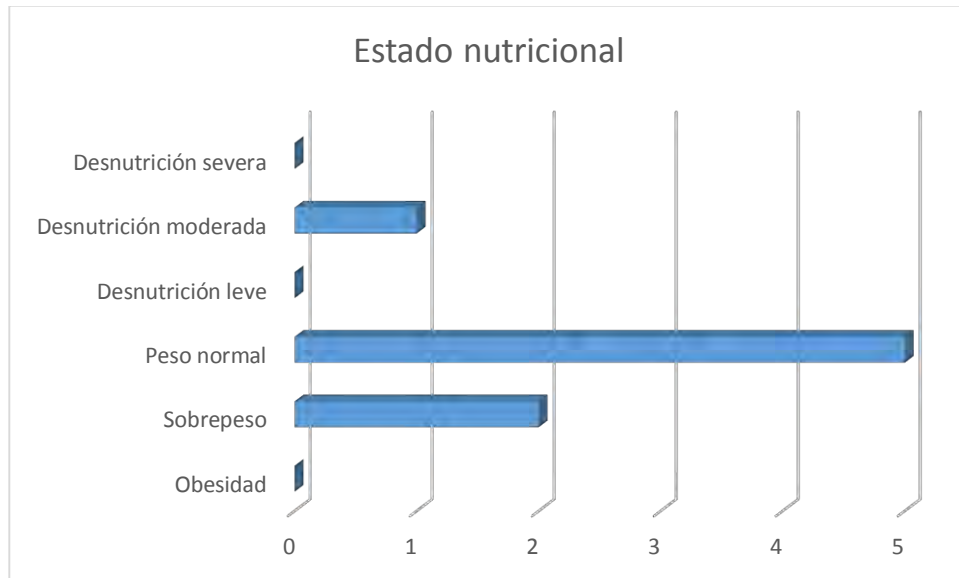


EDAD (en años y meses)	IMC (índice de masa corporal)
7 años, 11 meses	21
2 años, 0 meses	16.47
6 años, 11 meses	14.22
11 años, 8 meses	25.95
2 años, 8 meses	10.32
13 años, 0 meses	19.11
2 años, 0 meses	15.88
12 años, 0 meses	24.69

Mediana de índice de masa corporal: 18.45

GRAFICAS

3.- Estado nutricional según índice de masa corporal de la población estudiada, en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio y julio de 2015.

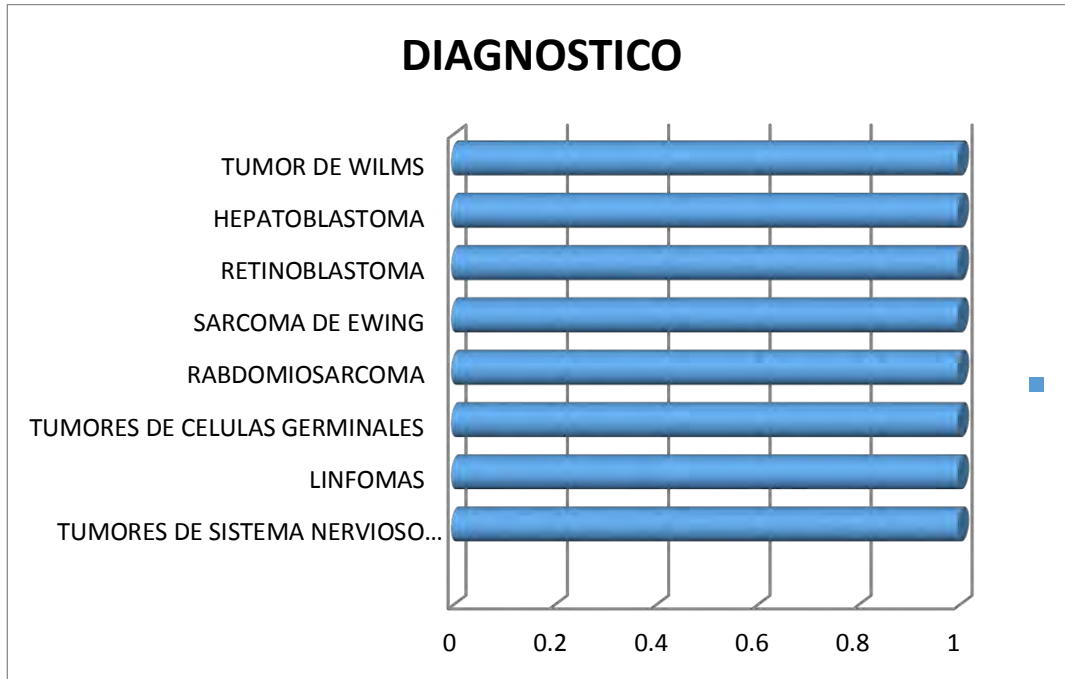


Estado nutricional	Número de pacientes
Obesidad	0
Sobrepeso	2
Peso normal	5
Desnutrición leve (<25%)	0
Desnutrición moderada (>25-<40%)	1
Desnutrición severa (>40%)	0

Moda: Peso normal

GRAFICAS

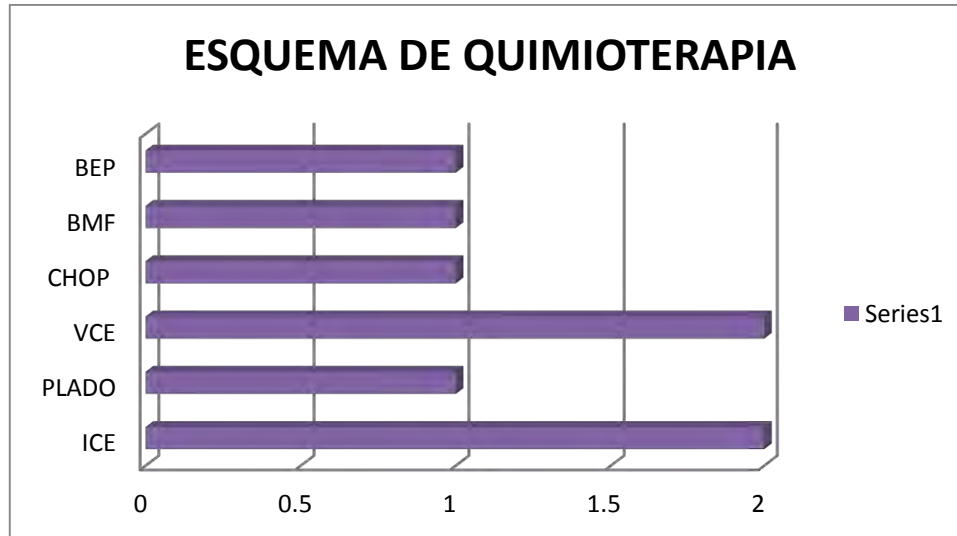
4.- Tipo de neoplasia según la población estudiada, en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio y julio de 2015.



Tipo de neoplasia	Cantidad de pacientes estudiados con dicha neoplasia
TUMORES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	1
LINFOMAS	1
TUMORES DE CELULAS GERMINALES	1
RABDOMIOSARCOMA	1
SARCOMA DE EWING	1
RETINOBLASTOMA	1
HEPATOBLASTOMA	1
TUMOR DE WILMS	1

GRAFICAS

5.- Tipo de esquema de quimioterapia recibida según la población estudiada, en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio y julio de 2015.

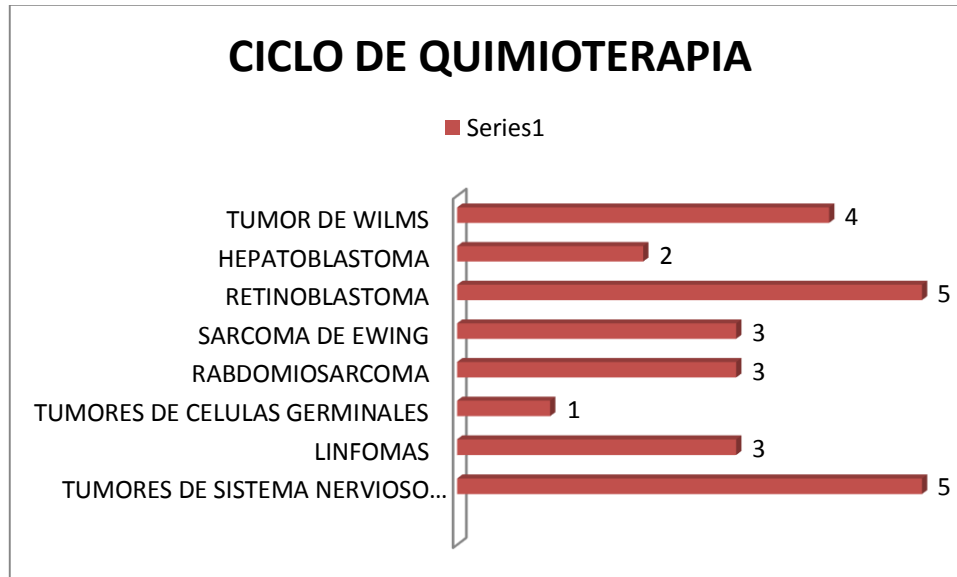


Tipo de esquema de quimioterapia	Cantidad de pacientes que recibieron el esquema
ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido)	2
PLADO (cisplatino más epirrubicina)	1
VCE (Vincristina, Epirrubicina, Ciclofosfamida)	2
CHOP (Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona)	1
BMF 90 (metotrexate, Ara C, ciclofosfamida, prednisona)	1
BEP (Cisplatino, Etopósido y Bleomicina)	1

Moda: Esquema ICE/VCE

GRAFICAS

6.- Ciclo de quimioterapia recibida según la población estudiada, en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio y julio de 2015.



Tipo de neoplasia	Ciclo de quimioterapia
TUMORES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	5
LINFOMAS	3
TUMORES DE CELULAS GERMINALES	1
RABDOMIOSARCOMA	3
SARCOMA DE EWING	3
RETINOBLASTOMA	5
HEPATOBLASTOMA	2
TUMOR DE WILMS	4

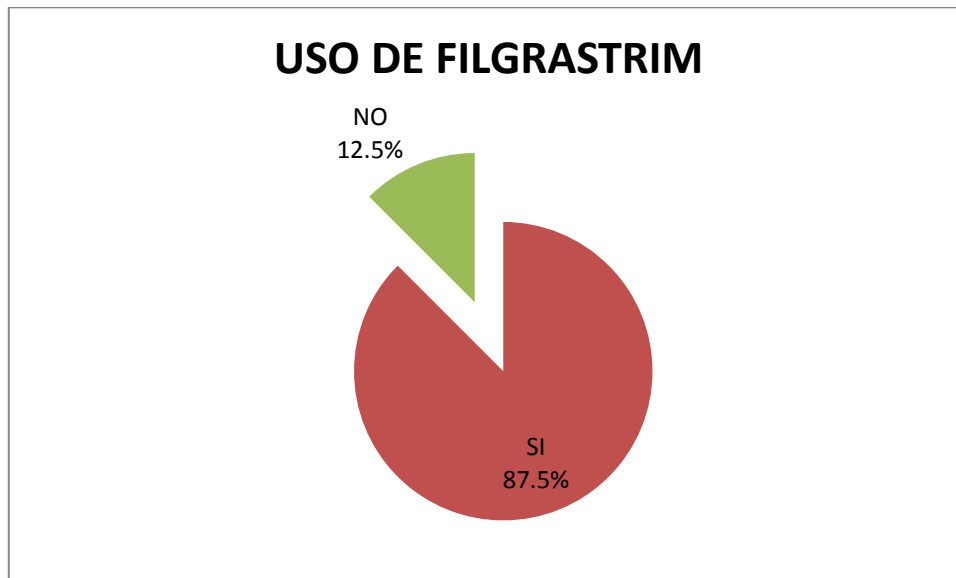
Media: 3.25 ciclos.

Mediana: 3 ciclos.

Moda: 3 ciclos.

GRAFICAS

7.- Uso de filgrastrim en la población estudiada, en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio y julio de 2015.

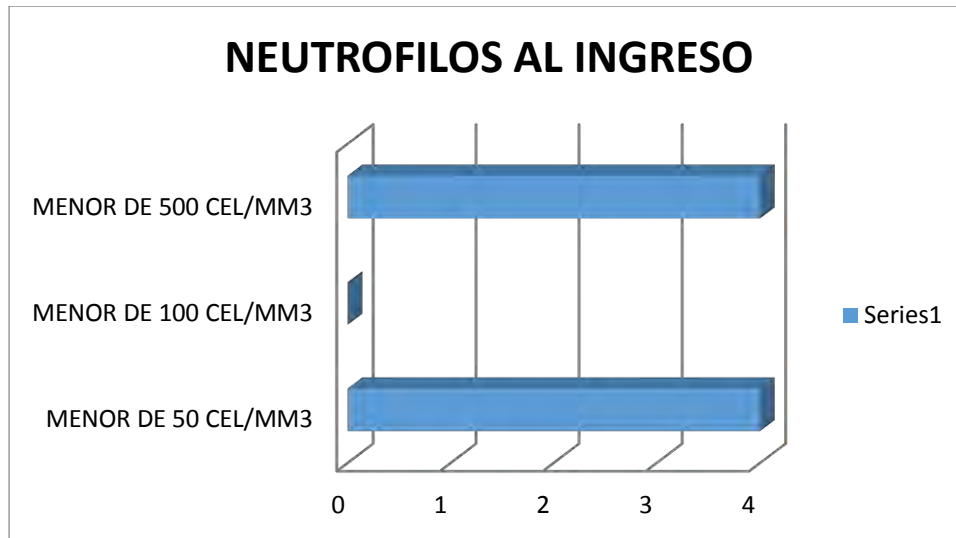


RECIBIO FILGRASTRIM	Porcentaje
SI	87.50%
NO	12.50%

Moda: Si.

GRAFICAS

8.- Conteo de neutrófilos en la población estudiada, en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio y julio de 2015.

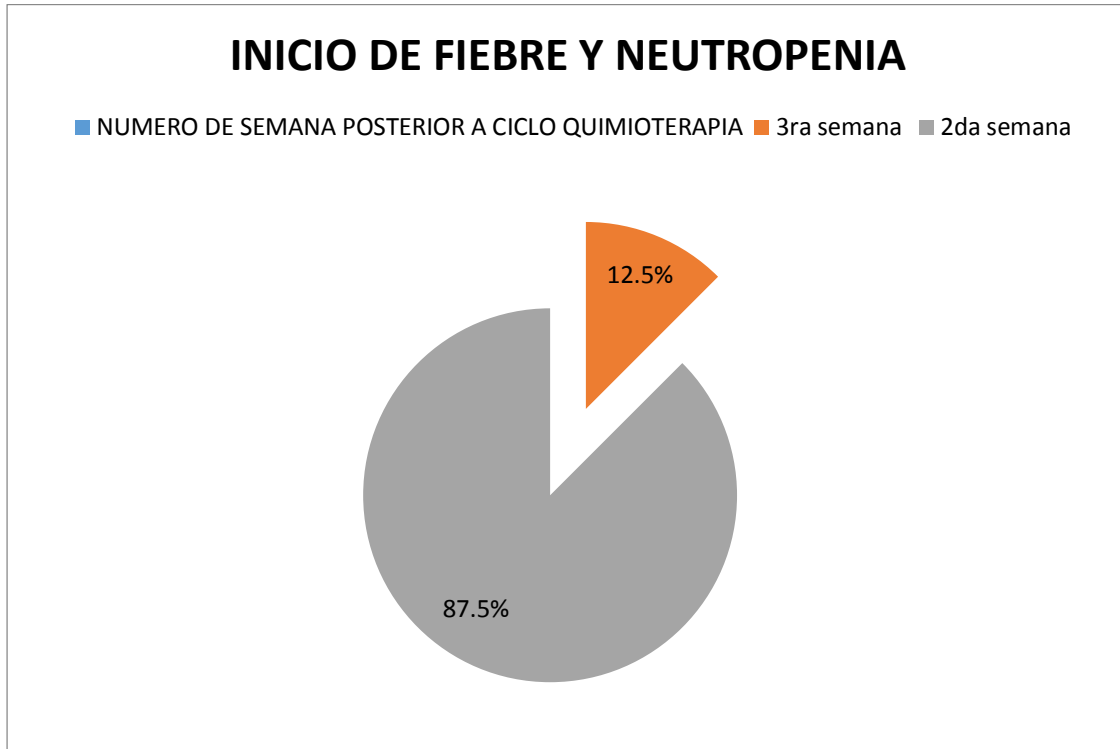


NUMERO DE NEUTROFILOS	NUMERO DE PACIENTES
MENOR DE 50 CEL/MM3	4
MENOR DE 100 CEL/MM3	0
MENOR DE 500 CEL/MM3	4

Moda: Menor de 50cel/mm3 y menor de 500cel/mm3.

GRAFICAS

9.- Semana en la que se presentó fiebre y neutropenia en la población estudiada, en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio y julio de 2015.

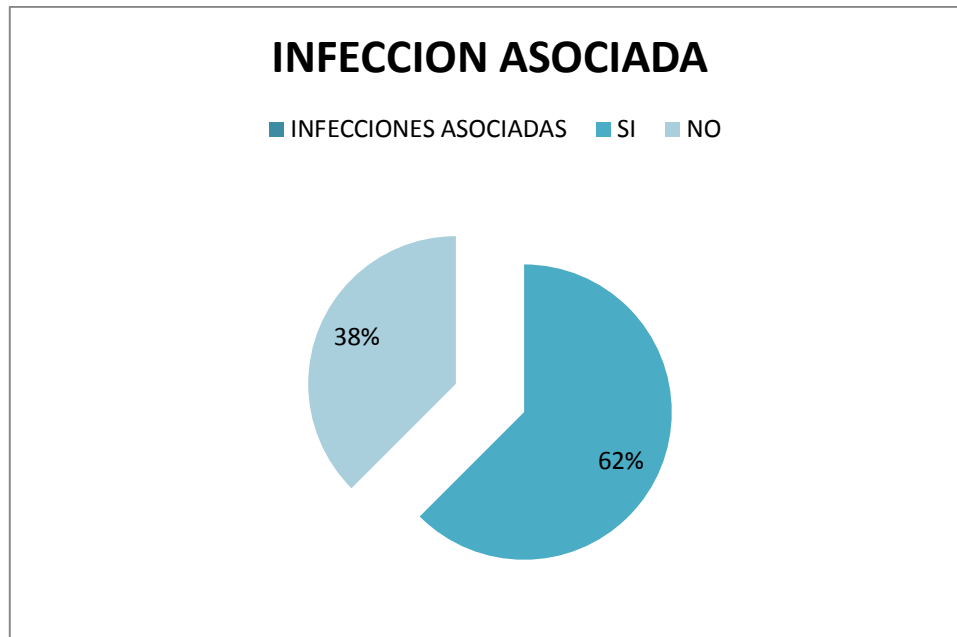


NUMERO DE SEMANA POSTERIOR A CICLO DE QUIMIOTERAPIA EN LA QUE SE PRESENTO FIEBRE Y NEUTROPENIA	Porcentaje
3ra semana	12.5%
2da semana	87.5%

Moda: Segunda semana

GRAFICAS

10.- Presentación de infecciones asociadas en la población estudiada, en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio y julio de 2015.

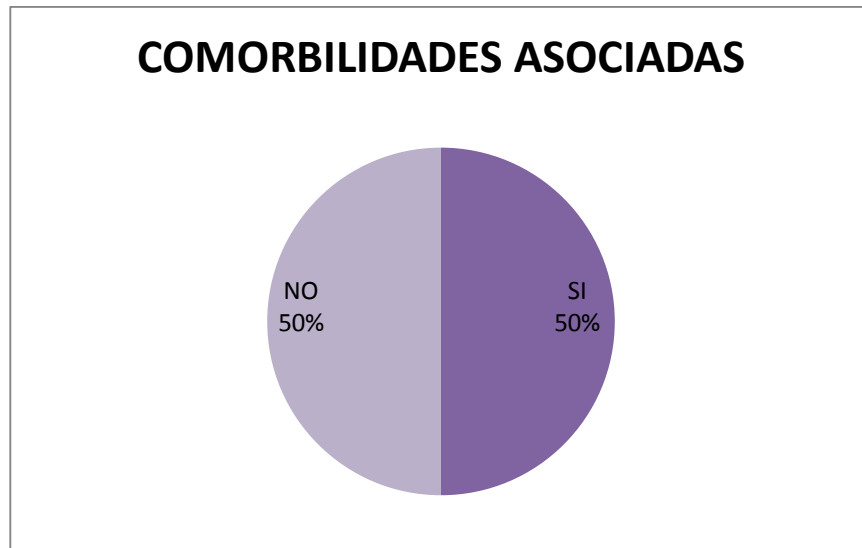


INFECCIONES ASOCIADAS	NUMERO DE PACIENTES
SI	5
NO	3

Moda: Si.

GRAFICAS

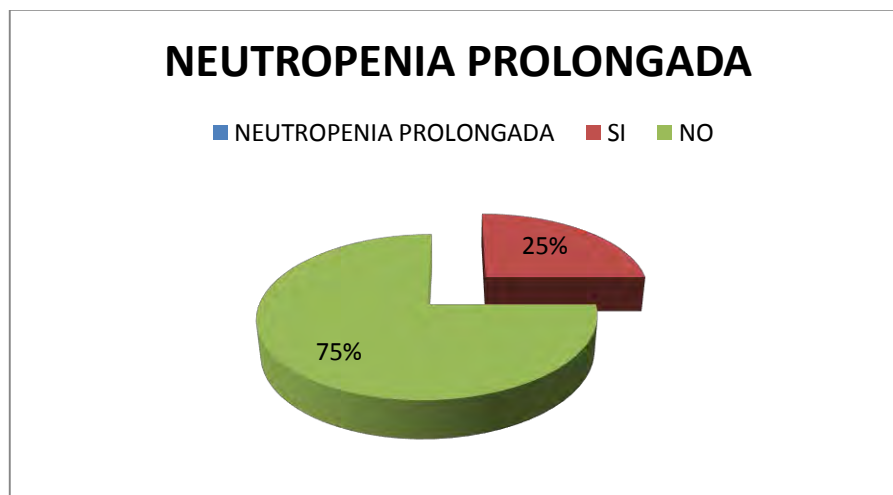
11.- Presentación de comorbilidades asociadas en la población estudiada, en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio y julio de 2015.



COMORBILIDADES ASOCIADAS	NUMERO DE PACIENTES
SI	4
NO	4

GRAFICAS

12.- Presentación de neutropenia prolongada en la población estudiada, en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio y julio de 2015.

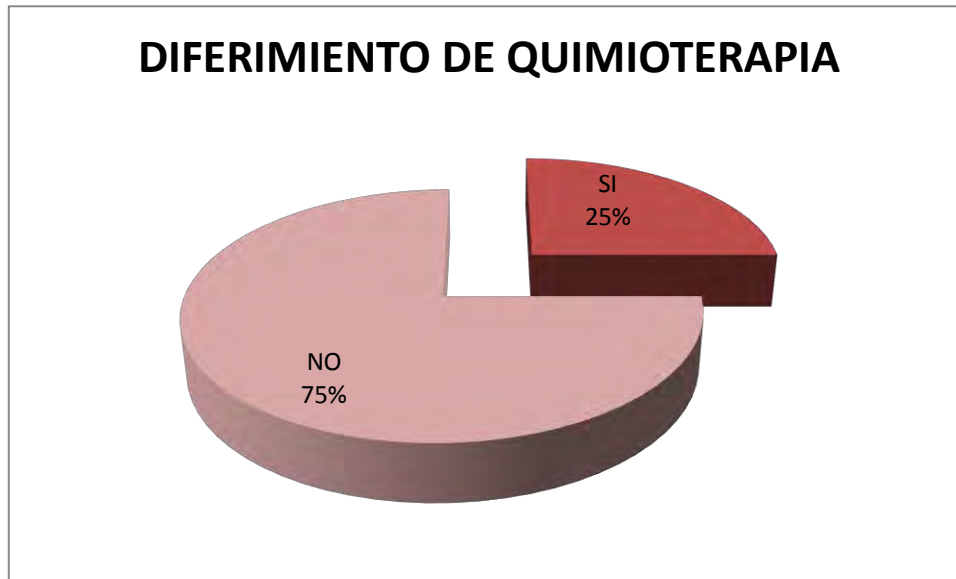


NEUTROPENIA PROLONGADA	NUMERO DE PACIENTES
SI	2
NO	6

Moda: No.

GRAFICAS

13.- Diferimiento de quimioterapia en la población estudiada, en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio y julio de 2015.

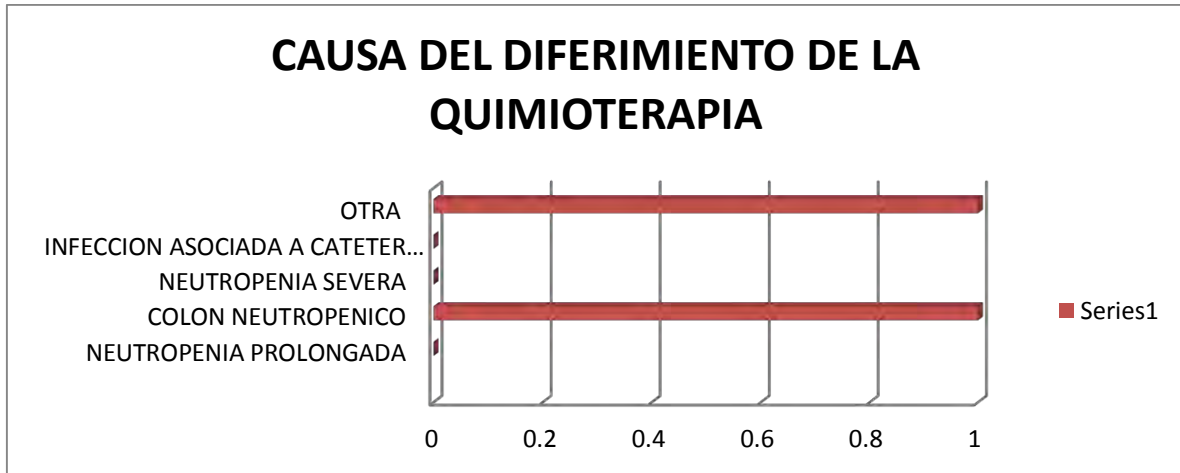


DIFERIMIENTO DE QUIMIOTERAPIA	NUMERO DE PACIENTES
SI	2
NO	6

Moda: No.

GRAFICAS

14.- Causa de diferimiento de quimioterapia en la población estudiada, en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio y julio de 2015.



CAUSA DE DIFERIMIENTO DE QUIMIOTERAPIA	NUMERO DE PACIENTES
NEUTROPENIA PROLONGADA	0
COLON NEUTROPENICO	1
NEUTROPENIA SEVERA	0
INFECCION ASOCIADA A CATETER TEMPORAL O PERMANENTE	0
OTRA	1

DISCUSION

La neutropenia severa febril es un episodio común en los niños con cáncer, esto los predispone a la adquisición de enfermedades infecciosas, en ocasiones con manifestaciones clínicas atípicas. Se ha encontrado que la neutropenia febril se presenta más a menudo en los pacientes con neoplasias hematolinfoides que en los pacientes con tumores sólidos; En nuestros pacientes, el 25% de los episodios correspondían a estas patologías. La explicación de éste fenómeno está dada por el uso de una quimioterapia más intensa.

Sesenta por ciento de los pacientes oncológicos con neutropenia presentan como única manifestación la fiebre sin foco aparente, y hasta un 70% responden a las terapias antibióticas empíricas. Sin embargo, en nuestro estudio se encontró foco aparente en el 37.5% de los episodios de neutropenia. El sitio de infección más frecuente es el tracto respiratorio, tanto como superior e inferior; en algunos estudios se ha encontrado este foco hasta en el 53% de los pacientes, contrario a nuestra experiencia, donde la mayoría de los episodios estaban relacionados con el tracto en tracto urinario.

También el tipo de quimioterapia utilizado influye en la aparición de la neutropenia, no sólo el tipo de fármaco sino la combinación de éstos. En nuestros pacientes se utilizó quimioterapia inmunosupresora intensa, además de uso concomitante con radioterapia, así como también algunos de nuestros pacientes ya tenían mielotoxicidad previa porque ya se encontraban en segundas líneas de tratamiento.

La identificación del germen causante solo se da en el 30% de los pacientes afectados. En nuestro estudio se detectaron el 37.5% de los pacientes afectados. La instauración del antibiótico empírico disminuye la progresión rápida de la enfermedad y la mortalidad. La selección del antibiótico empírico podrá basarse en la epidemiología de la flora bacteriana local, su susceptibilidad antibiótica y la utilización previa de antimicrobianos. Estudios actuales muestran consensos universales, en los que proponen monoterapia por su baja toxicidad e igual eficacia que la terapia combinada como ceftazidima (cefalosporina de tercera generación, antipseudomonas), piperacilina/tazobactam, (inhibidor de betalactamasas) o incluso meropenem (carbapenémico) como terapia de primera línea. En un estudio francés, donde se estudiaron 65 episodios de neutropenia febril en 43 niños, se encontró seguro utilizar como terapia empírica inicial una combinación de cefepime (cefalosporina de cuarta generación) y amikacina (aminoglucósido), mostrando que el 60% de los episodios respondían adecuadamente a esta terapia. En nuestro medio se continúa utilizando la terapia combinada, siendo como primera opción la oxacilina (betalactámico) / amikacina (aminoglucósido).

Es necesario a las 48 a 72 horas de iniciado el tratamiento reevaluar al paciente adicionando o cambiando la terapia antibiótica. Los antibióticos utilizados para el cambio de nuestro estudio más frecuentemente fueron meropenem y vancomicina (glicopéptido), hasta en el 37.5% de los pacientes, respectivamente.

La utilización de factor estimulante de colonias de granulocitos aumenta la producción de neutrófilos. Las indicaciones para su colocación son: Conteo de neutrófilos absolutos menor de 100/mm³, enfermedad primaria sin control, neumonía, hipotensión, disfunción multiorgánica y enfermedad micótica invasiva. Los estudios han demostrado que la utilización de este medicamento no reduce la mortalidad pero si disminuye los días de estancia hospitalaria y el periodo de recuperación de la neutropenia.

CONCLUSION

Con este estudio se demuestra que para que un niño con cáncer desarrolle neutropenia febril severa (<500 cel/mm³ y fiebre) se encuentran varios factores de riesgo implicados como son el uso de quimioterapia y radioterapia concomitante, las etapas avanzadas de la enfermedad aunadas a un estado de desnutrición, el uso de segundas o terceras líneas de quimioterapia en pacientes con progresión de la enfermedad. Y se confirma una vez más que la neutropenia febril severa ocasiona infecciones bacterianas en los pacientes, pero también se confirma el uso terapéutico benéfico del filgrastim en este tipo de pacientes así como también se confirma su utilidad para la profilaxis de los episodios de fiebre y neutropenia ya que de una población de 111 niños en quimioterapia solo se encontraron 8 episodios de este tipo en 2 meses de nuestro estudio.

ANEXOS

ANEXO 1

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES 2015

ACTIVIDAD	MES DE TRABAJO
Investigación Bibliográfica	Marzo 2015
Realización del protocolo	Abril 2015
Presentación del protocolo	Mayo 2015
Autorización del comité local	Junio 2015
Recolección de datos	Junio-Julio 2015
Procesamiento de datos y análisis de resultados	Agosto 2015
Presentación de resultados	Septiembre 2015- Diciembre 2015
Total	10 meses

Fecha de inicio: 01 de marzo de 2015

Fecha de término: 20 de diciembre de 2015

ANEXOS

ANEXO 2

GRAFICA DE GANT

ACTIVIDADES 2015

ACTIVIDAD	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE A DICIEMBRE
Investigación Bibliográfica	X						
Realización del protocolo		X					
Presentación del protocolo			X				
Autorización del comité local				X			
Recolección de datos				X	X		
Procesamiento de datos y análisis de resultados						X	
Presentación de resultados							X

ANEXOS

ANEXO 3

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES PEDIATRICOS ONCOLOGICOS CON NEUTROPENIA SEVERA FEBRIL EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

NOMBRE _____
No.AFILIACION _____

Datos del paciente

Edad _____ Sexo _____ Peso _____ Talla _____ IMC _____

Diagnóstico _____

QT que recibe, numero de ciclo y dosis _____

Numero de ciclo de QT:
Fecha que recibe ciclo de QT:
Medicamento que uso para prevenir neutropenia: PEGFILAGRASTIM FILGRASTIM
Fecha de aplicación:
Cuenta absoluta de neutrófilos inicia al ingreso:
Presento fiebre : (si) (no)
Episodio de fiebre y neutropenia: (si) (no) Cuando inicio: (1ra semana) (2da semana) (3ra semana) _____ (poner el día)
Se documentó infección:(si) (no) cual: _____
Se documentó comorbilidad asociada:(si)(no) cual: _____
Neutropenia prolongada : (si) (no)
Diferimiento de la aplicación del siguiente ciclo de QT programado: (si)(no)
¿Por qué?:

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Dufort y Alvarez Gustavo. Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. Arch. Pediatr. Urug. 2009; 80(1): 37-41.
- 2.- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002;34:730-51.
- 3.- Carmona Bayonas A., Herrero Martínez J. A., Martínez García J., Marín Vera M., Heras González M. De las, Navarrete Montoya A. , Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica. Oncología (Barc.) 2006, Mayo; 29(5): 34-46.
- 4.- Giamarellou H, Giamarellos-Bourboulis EJ, Repoussis P, Galani L, Anagnostopoulos N, Grecka P, Lubos D, Aoun M, Athanassiou K, Bouza E, Devigili E, Krcmery V, Me-nichetti F, Panaretou E, Papageorgiou E, Plachouras D. Potential use of procalcitonin as a diagnostic criterion in febrile neutropenia: experience from a multicentre study. Clin Microbiol Infect. 2004 Jul;10(7):628-33.
- 5.- Lami Casaus Leonardo, Arbesú Michelena María Antonieta, Sarmiento Sofía Alsina, Brito Iglesia Rosario. Aparición de episodios de neutropenia febril tras la quimioterapia citostática en el paciente oncológico. Rev Cubana Farm. 2009 Dic; 43(4): 68-73.
- 6.-Paganini Hugo (†), Santolaya de P. María Elena, Araña Rosains Manuel, Arteaga Bonilla, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev. Chilena de Infectología 2011; (Supl 1): 10-38.
- 7.-López Pío, López Eduardo. Neutropenia febril en pediatría. Asociación Colombiana de Infectología Pediátrica, 2008; Vol 12-1, 64-71.
- 8.- Akova M, Paesmans M, Calandra T, Viscoli C. A European organization for research and treatment of cancer-international antimicrobial therapy group study of secondary infections in febrile, neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2005;40(2):239-45.
- 9.-Santolaya M, Alvarez AM, Avilés CL, 9. et al. early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. J Clin Oncol. 2004;22:3784-9.
- 10.-Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, 10. 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.
- 11.-Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, 11. et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. Clin Infect Dis. 2002;35:678-83.

- 12.- Klaassen RJ, Goodman R, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule 1. for pediatric oncology patients presenting UIT fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 2000;18:1012-9.
- 13.- Amman RA, Aebi C, Hirt A, Ridolfi Lüti A. Fever in neutropenia in children 3. and adolescents: Evolution over time of main characteristics in a single center, 1993-2001. *Support Care Cancer*. 2004;12:826-32.
- 14.-Paisley J, Lauer B. Pediatric blood cultures. *Clin Lab Med* 1994; 14: 17-30. 46.
- 15.- Blot F, Nitenber G, Chachaty E, Raynard B, Germann N, Antoun S, et al. Diagnosis of catheter related bacteremia: prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral blood cultures. *Lancet* 1999; 354: 1071-7
- 16.- Gorschluter M, Glasmacher A, Hahn C, Schakowski F, Ziske C, Molitor E, et al. Clostridium difficile infection in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 789-91.
- 17.- Bodey G P, Buckley M, Sathe Y S, Freireich E J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-40.
- 18.- Schimpff S, Satterlee W, Young V M, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284: 1061-5.
- 19.- Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Bow E J, Brown A E, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
- 20.- Glauser M P, Calandra T. Infections in patients with hematologic malignancies. In: Glauser M P, Pizzo P A, eds. *Management of Infections in Immunocompromised Patients*. London: WB Saunders ed; 2000; 141-88.
- 21.- Rabagliati R, Benítez R, Domínguez I, Ramos G, Ocquetau M, Álvarez M. Perfil clínico y categorización de riesgo de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer. Libro de Resúmenes. XXI Congreso Chileno de Infectología. Viña del Mar 13-16 de octubre 2004. Pág 42, resumen CO2.
- 22.- Morales R, Rojas L, Palma S, Donaire L, Beltrán C, Muñoz L. Análisis descriptivo de 74 episodios de neutropenia febril en adultos. Hospital Barros Luco Trudeau. Libro de Resúmenes. XXI Congreso Chileno de Infectología. Viña del Mar 13-16 de octubre 2004. Pág 43, resumen CO3.
- 23.- Bustos M, Rojas L, Rojas C, Braun S, Rubio G. Caracterización de pacientes portadores de neoplasia hematológica sometidos a quimioterapia que cursan con neutropenia febril en un hospital de Santiago. Libro de Resúmenes. XXI Congreso Chileno de Infectología. Viña del Mar, 13-16 de octubre 2004. Pág 43, resumen CO4.

24. Cherif H, Bjorkholm M, Engervall P, et al. A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *Scand J Infect Dis* 2004; 36:593–600.
- 25.- Escalante CP, Weiser MA, Manzullo E, et al. Outcomes of treatment pathways in outpatient treatment of low risk febrile neutropenic cancer patients. *Support Care Cancer* 2004; 12:657–62.
- 26.- Raad II, Escalante C, Hachem RY, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer* 2003; 98:1039–47.
- 27.- Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Bow E J, Brown A E, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
- 28.- Glauser M P, Calandra T. Infections in patients with hematologic malignancies. In: Glauser M P, Pizzo P A, eds. *Management of Infections in Immunocompromised Patients*. London: WB Saunders ed; 2000; 141-88.
- 29.- Segal B, Walsh T, Holland S. Infections in the cancer patient. In: DeVita V, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Cancer. Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins ed; 2001; 2815-68.
- 30.- Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002; 359: 723-5.
- 31.- Bochud P Y, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994; 97: 256-64.
- 32.- Cometta A, Calandra T, Bille J, Glauser M. Escherichia coli resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 1994; 330: 1240-1.
- 33.- Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Messori A, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 795-805.
- 34.- Castagnola E, Machetti M, Bucci B, Viscoli C. Antifungal prophylaxis with azoles derivatives. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 Suppl 1: S86-95.
- 35.- Cornely O A, Bohme A, Buchheidt D, Glasmacher A, Kahl C, Karthaus M Prophylaxis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and solid tumors. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82 Suppl 2: S186-200.

- 36.- Glasmacher A, Prentice A, Gorschluter M, Engelhart S, Hahn C, Djulbegovic B, et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignances. Evidence from a meta-analysis of 3597 patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4615-26.
- 37.- Perfect J R, Klotman M E, Gilbert C C, Crawford D D, Rosner G L, Wright K A. Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis* 1992; 165: 891-7.
- 38.- Mattiuzzi G, Estey E, Raad I, Giles F, Cortes J, Shen Y, et al. Liposomal amphotericin B versus the combination of fluconazole and itraconazole as prophylaxis for invasive fungal infections during induction. *Cancer* 2003; 97: 450-6.
- 39.- Gotzsche P C, Johansen H K. Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD002033. Review.
- 40.- Feldman S, Lott L. Varicella in children with cancer: impact of antiviral therapy and prophylaxis. *Pediatrics* 1987; 80: 465-72.
- 41.- Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22ª 2012. [Versión electrónica]. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina* 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.
- 42.- Diccionario especializado de Cancerología, (Instituto Nacional del Cáncer, cáncer.gob, Ed 8ª. 2010).850/1340