



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

CRITERIOS PARA LA PROGRESIÓN EN  
 FORMA EMPÍRICA DEL ESQUEMA DE  
 ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES  
 ONCOLÓGICOS CON FIEBRE Y  
 NEUTROPENIA.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
 ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dra. Carolina Delgado Amézquita

Tutores:

Director de Tesis: Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

Asesor Metodológico: M. en C. Claudia Gutiérrez Camacho



HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
 FEDERICO GÓMEZ  
 Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

Febrero 2013  
 Dirección de Enseñanza  
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
 FEDERICO GÓMEZ  
 Y De la Facultad de Medicina UNAM



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**CRITERIOS PARA LA PROGRESIÓN EN FORMA EMPÍRICA DEL ESQUEMA  
DE ANTIBIÓTICOS EN PACIENTES ONCOLÓGICOS CON FIEBRE Y  
NEUTROPENIA.**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
**PEDIATRÍA MÉDICA**

PRESENTA:



---

Dra. Carolina Delgado Amézquita

DIRECTOR DE TESIS:



---

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

ASESOR DE TESIS:



---

M. en C. Claudia Gutiérrez Camacho

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi esposo Ismael, mi amor y mi vida. Por hacerme crecer todos los días y por hacerme tan feliz.

A mis padres y hermanos, por estar junto conmigo en cada momento de este proceso, por quererme y apoyarme todos los días.

A Dios, por todas las bendiciones recibidas a lo largo de mi vida.

A la M. en C. Claudia Gutiérrez Camacho y al Dr. Sarbelio Moreno Espinosa por su apoyo para la realización de esta tesis.

A todos los pacientes, por sus grandes enseñanzas.

## INDICE

	<b>Página</b>
<b>I. Antecedentes</b>	<b>5</b>
<b>II. Marco Teórico</b>	<b>6</b>
• <i>Infecciones en pacientes oncológicos</i>	<b>6</b>
• <i>Fiebre y neutropenia en pacientes oncológicos</i>	<b>11</b>
• <i>Efectos adversos del uso de antibióticos de amplio espectro</i>	<b>17</b>
<b>III. Planteamiento del problema</b>	<b>19</b>
<b>IV. Justificación</b>	<b>19</b>
<b>V. Objetivos</b>	<b>20</b>
<b>VI. Hipótesis</b>	<b>20</b>
<b>VII. Métodos</b>	<b>20</b>
<i>Diseño</i>	<b>20</b>
<i>Población de estudio</i>	<b>20</b>
<i>Criterios de inclusión</i>	<b>21</b>
<i>Criterios de exclusión</i>	<b>21</b>
<b>VIII. Procedimiento y análisis de la información</b>	<b>21</b>
<b>IX. Aspectos éticos</b>	<b>21</b>
<b>X. Limitaciones del estudio</b>	<b>21</b>
<b>XI. Resultados</b>	<b>22</b>
<b>XII. Discusión</b>	<b>25</b>
<b>XIII. Conclusiones</b>	<b>27</b>
<b>XIV. Cronograma de actividades</b>	<b>27</b>
<b>XV. Bibliografía</b>	<b>28</b>

## ANTECEDENTES

El pronóstico de las enfermedades oncológicas, está influenciado de manera significativa por la morbilidad y mortalidad asociadas a infecciones. Debido a lo anterior, las actualizaciones en cuanto al manejo de los pacientes con cáncer, deben incluir métodos diagnósticos y terapéuticos para infecciones. Los centros responsables del manejo de pacientes con fiebre y neutropenia secundaria a quimioterapia, deben de contar con protocolos y guías del manejo empírico antimicrobiano. Es de vital importancia un sistema institucional de control de las enfermedades infecciosas, y manejo multidisciplinario de estos pacientes. (1)

El empleo de antimicrobianos empíricos en pacientes neutropénicos con fiebre, es un proceso dinámico, en el cual el establecimiento de rutas críticas se ha sugerido como una estrategia para mejorar el pronóstico. En un estudio brasileño llevado a cabo con pacientes oncológicos, se evaluó el apego a las normas institucionales en el manejo de neutropenia y fiebre y su impacto en la mejoría clínica del paciente. Se encontró que en la mayoría de los casos evaluados, existía un apego parcial a las guías, pero a pesar de esto, en los casos en los que sí se utilizó una guía para el manejo, existió una disminución en la mortalidad. En conclusión obtuvieron, que establecer rutas críticas, constituye una estrategia efectiva para mejorar el pronóstico de los pacientes hospitalizados con fiebre y neutropenia. (2)

Debido a la producción de microorganismos resistentes, en los últimos años, se ha realizado un esfuerzo en la reducción del uso de antimicrobianos de amplio espectro, entre estos, la vancomicina. En un estudio realizado por Nucci y cols., en Río de Janeiro, se comparó de manera prospectiva el impacto en la reducción del uso de glucopéptidos, al aplicar las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) para los pacientes con fiebre y neutropenia. Se encontró que al aplicar las guías, el uso de glucopéptidos se redujo de manera significativa, de un 73% a 43%, sin cambios en el pronóstico del paciente, y sugirieron que esta reducción, podría tener impacto en la reducción del costo y efectos adversos secundarios al uso de estos antimicrobianos, además de la reducción de agentes resistentes. (3)

En una revisión de la literatura, realizada por Glasmacher y cols., se analizaron estudios realizados con respecto al manejo empírico antimicrobiano en pacientes con fiebre y neutropenia. Se encontró que el empleo de los diferentes esquemas de antibióticos, debe de basarse en varios criterios y entre estos, el riesgo de crear cepas resistentes con el uso de antimicrobianos de amplio espectro debe de ser un punto importante para la toma de decisiones. (4)

En estudios realizados, en los cuales se evaluó el manejo antimicrobiano de pacientes con fiebre y neutropenia, se concluyó que el uso razonable de los antibióticos es posible, que

no es necesario el uso de antimicrobianos de amplio espectro de primera intención en estos pacientes, y que el análisis de la práctica médica diaria es necesaria para optimizar el uso de los antimicrobianos. (5) (6)

## MARCO TEÓRICO

### INFECCIONES EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Las complicaciones infecciosas constituyen una de las causas más importantes de morbimortalidad en los pacientes oncológicos. Uno de los progresos más destacables de la medicina en los últimos años es el incremento de la expectativa de vida en dichos pacientes. Esto es el resultado de la combinación de diferentes medidas terapéuticas, entre las que cabe destacar: la administración de quimioterapias más intensivas, el trasplante de médula autólogo y alogénico, la transfusión de hemoderivados, la utilización de factores estimulantes de colonias de granulocitos, la disponibilidad de catéteres intravasculares de larga duración, el progreso de las técnicas de diagnóstico por imagen y sobre todo, el desarrollo de nuevos antimicrobianos en su utilización terapéutica o preventiva. Sin embargo, el incremento de la supervivencia durante períodos de profunda inmunosupresión ha hecho de las infecciones una de las complicaciones más frecuentes y devastadoras en estos pacientes. (7)

En un estudio de Watson y *cols*, se reportó que los niños con cáncer, sumaron 12.8% de los casos de sepsis severa en niños de uno a nueve años de edad y 17.4% en niños de 10 a 19 años de edad. Así mismo el 10% del total de niños presentó muerte secundaria a choque séptico. (8)

Existen diferencias importantes entre las neoplasias hematológicas y los tumores sólidos, fundamentalmente en relación con la incidencia y severidad de las complicaciones infecciosas. Se han descrito neutropenia más intensa y prolongada, mucositis más severa, asociación de neutropenia, mucositis e inmunosupresión celular, diátesis hemorrágicas con afectación cutánea y de mucosas y mayor uso de antimicrobianos, de reacciones alérgicas e interacciones, en pacientes con leucemia o linfoma, en comparación de aquellos con tumores sólidos. (7)

La neutropenia es el factor de riesgo de desarrollo de infección más importante en el paciente oncológico. Aunque se puede presentar de forma espontánea en el contexto de la enfermedad de base, en la gran mayoría de ocasiones tiene lugar como consecuencia de la quimioterapia antitumoral. Son numerosos los agentes quimioterapéuticos utilizados en el paciente oncológico; entre ellos: agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos tumorales y alcaloides de plantas. Se puede asumir que el 100% de los pacientes que presentan un recuento de neutrófilos inferior a 500/mm<sup>3</sup> durante más de 10 días desarrollarán fiebre y si el recuento es inferior a 100/ mm<sup>3</sup> dicha complicación puede poner en riesgo su vida. (7)

Los factores que predisponen a sepsis en pacientes pediátricos con cáncer en general, resultaron, de acuerdo a un estudio por Ammann y cols, diagnóstico oncológico (leucemia vs tumor sólido), estadio dependiente de la enfermedad maligna, terapia antineoplásica, fiebre mayor de 39°C, cuenta total de neutrófilos disminuida, cuenta total de monocitos disminuida y presencia de comorbilidades. (8)

El inicio precoz de tratamiento con antibióticos en esta situación es fundamental, además de que deben ser administrados en la primera hora de la aparición de la fiebre. Aunque es obligada la obtención de hemocultivos de forma sistemática en todo proceso de neutropenia febril, en sólo el 30% de éstas se documentará bacteriemia. (9)

En la actualidad, aunque las mortalidades más altas se mantienen asociadas a las infecciones por enterobacterias (*E. coli*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*) y *Pseudomonas aeruginosa*, la frecuencia de las infecciones por gram-positivos supera claramente a las anteriores. La pronta utilización de antibióticos eficaces frente a gram-negativos, la utilización profiláctica de quinolonas y la consiguiente selección de estreptococos, y las infecciones por estafilococos coagulasa-negativos asociada a catéteres explican en gran parte este fenómeno. Los anaerobios justifican menos del 1% de las bacteriemias en las neutropenias febriles. (7)

Las infecciones fúngicas están presentes en el 40% de las autopsias de los pacientes con neoplasias hematológicas. La utilización previa de antibióticos, los corticoides, los catéteres venosos centrales, la nutrición parenteral y la inmunosupresión celular son factores de riesgo de infección fúngica. Los neutrófilos juegan un papel crucial en el control de estas infecciones. Si existe una infección fúngica en las fases precoces de una neutropenia, habitualmente son secundarias a colonizaciones de catéteres venosos o sinusitis. Las infecciones fúngicas profundas, al igual que las producidas por bacterias resistentes o poco frecuentes, suelen ocurrir en periodos tardíos de neutropenias prolongadas. Las infecciones micóticas más importantes en pacientes oncológicos, están dadas por *Aspergillus spp*, cuya manifestación puede ser principalmente pulmonar, nasal, sinusal o del sistema nervioso central. (7)

Las infecciones por *Candida spp*, pueden producir infecciones superficiales limitadas a orofaringe y esófago o producir infecciones profundas. La esofagitis en estos pacientes suele producir disfagia y dolor retroesternal. La endoscopia pone en evidencia exudados blanquecinos, aunque a veces pueden ser confundidos por úlceras más frecuentemente producidas por virus *Herpes* o *Citomegalovirus*. Por ello es necesario un cultivo o incluso un estudio histológico para visualizar la presencia de pseudohifas. La candidemia suele presentarse como fiebre, con repercusión general en presencia de antibioterapia prolongada. Si existen lesiones cutáneas, éstas suelen ser pequeños nódulos rosados con o sin presencia de un área central necrótica. Neutropenias prolongadas pueden dar lugar a visión borrosa o escotomas por endoftalmitis candidiásica, pero también se pueden



observar en fase de recuperación. La candidiasis crónica hepática o candidiasis hepato-esplénica se observa típicamente en la fase de recuperación de la neutropenia. Ésta se caracteriza por la presencia de hepatoesplenomegalia, dolor abdominal y elevación de fosfatasa alcalina en un paciente que se mantiene febril a pesar de recuperar su neutropenia. Una ecografía o una tomografía computarizada suelen poner en evidencia las llamadas lesiones en ojo de buey, que constituyen zonas de necrosis con una zona central más densa a nivel de hígado o bazo. Sólo la presencia de hemocultivos, cultivos de zonas estériles o hallazgos histológicos de afectación tisular deben hacer el diagnóstico de candidiasis invasiva. La presencia de *Candida* spp en secreciones naturales, como secreción nasal, esputo u orina, no debe ser considerada diagnóstica. No obstante, en algunos casos con especial sospecha, el aislamiento de *Candida* en 2 ó más zonas colonizadas puede ser altamente sugestivo de infección diseminada. A pesar de algunas controversias, la presencia de un hemocultivo con *Candida* debe obligar a su tratamiento inmediato, al menos hasta poder descartar una forma invasiva. *Candida albicans* continúa siendo la especie más frecuente, seguida de *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis*, ésta última habitualmente asociada a infecciones de catéter. Sin embargo, en los últimos años han resurgido otras especies como *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. utilis*, *C. dublinensis* y *C. guilliermondii*. (7)

Con la introducción de fluconazol y otros azoles se ha condicionado la selección de *Candidas* no *albicans* con resistencia a azoles en estos pacientes como *C. krusei* y *C. glabrata*, aunque también se han propuesto otros factores. Otros hongos como *Trichosporon beigeli*, *Blastoschizomices capitatus*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Rhodotorula* spp y *Malassezia furfur* se han identificado también como agentes causantes de fungemia por agentes levaduriformes, siendo la cauterización vascular y peritoneal los principales riesgos para su desarrollo. *Fusarium* es el único hongo filamentosos que suele producir fungemia, habitualmente junto a lesiones cutáneas necróticas en pacientes con neutropenia profunda. (7)

*Pseudallescheria* spp, *Fusarium* spp y *Alternaria* spp, son hongos filamentosos hialinos que pueden producir infecciones indistinguibles de las producidas por *Aspergillus* spp. La mucormicosis suele producir infiltración vascular y rápida producción de necrosis, aunque esto es extensible a todos los hongos filamentosos. Además de afectación pulmonar y más rara abdominal, es característica en pacientes neutropénicos la forma rinocerebral, con edema facial unilateral doloroso, oftalmoplejia y descarga nasal serosanguinolenta. La inmunosupresión celular predispone a otras infecciones fúngicas como criptococosis y pneumocistosis. (7)

Además de las infecciones por micobacterias, también pueden presentarse infecciones secundarias a *Listeria monocytogenes*, *Legionella* spp, *Nocardia* spp, *Salmonella* spp, y otros agentes menos comunes. Los pacientes que tienen una infección por *Listeria* spp, presentan afectación del sistema nervioso central (meningitis, meningoencefalitis y encefalitis) y una tercera parte cursan con bacteriemia primaria. Además, también se han

descrito neumonías, endoftalmitis, abscesos rectales y miocarditis. La puerta de entrada es gastrointestinal, y una parte de los enfermos debuta con diarrea. (7)

La infección por *Legionella* spp, puede ser nosocomial o comunitaria. La expresión clínica es de neumonía aguda, asociada a cefalea y dolor abdominal. *L. pneumophila* es la especie más habitual, pero se han descrito infecciones por otras especies como, *L. micdadei*, *L. bozemanii* y *L. dumoffii*. (7)

*Nocardia asteroides*, causa infiltrados nodulares pulmonares con tendencia a la cavitación y acompañados de derrame pleural. Es muy frecuente la afectación del sistema nervioso central, principalmente en forma de abscesos. En el contexto de nocardiosis diseminadas son frecuentes las manifestaciones cutáneas, habitualmente de tipo ulceroso. Otras localizaciones más raras son: artritis, miocarditis, adrenalitis, orquiepididimitis, y mediastinitis. La infección por *Salmonella* no-typhi puede ocurrir en pacientes oncológicos. Su forma de presentación más habitual es la bacteriemia sin foco primario, aunque también se describen infecciones del tracto urinario, gastroenteritis, infección de partes blandas, artritis, neumonías, infecciones vasculares, sinusitis, meningitis, colecistitis y peritonitis. Se han comunicado de forma excepcional infecciones por microorganismos poco comunes, como: *Rhodococcusequi*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Bartonella henselae* y otros. (7)

Las infecciones virales predominantes en los pacientes oncológicos son producidas por *Herpes simplex*, *Herpes zoster* y *Citomegalovirus*. Cuyas formas de presentación son estomatitis herpética y mucositis con presencia de úlceras dolorosas en mucosa oral, incluidas las encías. No es infrecuente la extensión a esófago, simulando las infecciones candidiásicas. La afectación perineal en solitario es rara. La diseminación a hígado, bazo, pulmones y riñones puede ocurrir pero es infrecuente. (7)

La reactivación de *Herpes zoster* es frecuente en estos pacientes. Habitualmente afecta a un dermatoma pero con posibilidad de afectación multimetamérica o visceral, incluyendo hígado y cerebro. La neumonía por *Varicela zoster* u otras formas graves se puede ver en niños con leucemia linfática aguda o linfoma. Las infecciones por virus de la *Hepatitis B* o *C* son raras en la actualidad dado el control adecuado de hemoderivados. Las infecciones por *Citomegalovirus* suelen ser reactivaciones asociadas a inmunosupresión intensa o primoinfecciones tras hemoderivados o trasplantes. Aunque pueden cursar con síndrome viral, no son raras las manifestaciones gastrointestinales, como hepatitis o ulceraciones esofágicas o intestinales. También son prevalentes en estos pacientes las infecciones por virus respiratorios, como *Virus Respiratorio Sincitial*, *Influenza*, *Parainfluenza*, *Adenovirus* y *Picornavirus*. (7)

La inmunosupresión celular predispone a infecciones por parásitos y protozoos pero su incidencia es extremadamente baja en pacientes oncohematológicos. No obstante, es preciso tener en cuenta aspectos epidemiológicos como historia de viajes o enfermedades

previas. La reactivación de *Toxoplasma gondii* puede producir abscesos cerebrales. Se han descrito enterocolitis por *Criptosporidium*. *Strongiloides stercoralis* puede también producir diarrea y cuadros graves de hiperinfestación. En pacientes residentes en zonas endémicas de *Strongiloides stercoralis* es recomendable un análisis de heces para descartar estados de portador asintomático antes de ser sometido a inmunosupresión. (7)

Con la utilización de análogos de purina se ha demostrado aumento de la tasa de infecciones por *P. carinii* y *Listeria monocytogenes* en fases precoces (primeras 6 semanas), e infecciones por virus *Varicela zoster* en fases más tardías, con linfocitopenias más profundas. También se han observado infecciones por *Nocardia*, tuberculosis e infecciones fúngicas. (7)

Cuando se utilizan anticuerpos monoclonales en el tratamiento de diversas neoplasias, como alemtuzumab, rituximab, epratuzumab y bevacizumab, entre otros, se ha demostrado la presencia de infección en el 55% de los pacientes, siendo severa en el 27% de ellos. El 10% presentaron sepsis (gram-positivos y gram-negativos) y un 20% desarrollaron infecciones oportunistas durante o tras el tratamiento (*Citomegalovirus*, *Herpes zoster*, *P. carinii*, aspergilosis). Cuando se encuentra, reactivación de hepatitis B, reactivación de *Citomegalovirus* y virus *Herpes* y *Parvovirus* B19 con producción de aplasia de serie roja, se han relacionado con el uso de rituximab. (7)

La bacteriemia asociada a la cateterización endovascular constituye la principal causa de bacteriemia en estos pacientes. Las infecciones relacionadas a catéteres, generalmente son secundarias a microorganismos gram positivos. En presencia de bacteriemia es posible atribuir el origen de la misma al catéter sin necesidad de retirar éste, mediante la utilización de hemocultivos cuantitativos pareados (a través de catéter y a través de venopunción directa). El aislamiento repetido del mismo microorganismo (por lo menos 2 hemocultivos positivos), el crecimiento en menos de 24-48 hrs desde la extracción, la presencia de signos inflamatorios en la inserción del catéter, y la ausencia de otro foco evidente productor de bacteriemia, constituyen el diagnóstico de bacteriemia secundaria a infección relacionada a catéter. El tratamiento indicado en pacientes con infección relacionada a catéter, es el retiro del mismo. La persistencia de fiebre o bacteriemia tras la retirada del catéter deben hacer sospechar la presencia de una infección profunda, fundamentalmente tromboflebitis supurada o endocarditis. (7) (9)

Existen medidas profilácticas ante el desarrollo de infecciones en pacientes oncológicos, tanto para infecciones bacterianas, como fúngicas o virales. La utilización de cotrimoxazol tiene indicación clara como prevención de la infección por *P. carinii* en estos pacientes. Sin embargo, su uso como profilaxis antibacteriana tiene los siguientes problemas: falta de actividad frente a *P. aeruginosa*, fácil desarrollo de resistencias, mielotoxicidad y toxicidad cutánea (exantema). La profilaxis ante infecciones fúngicas tiene como objetivo la prevención de infecciones graves por *Candida* spp y *Aspergillus* spp. Los antifúngicos no absorbibles (nistatina, principalmente, y anfotericina B oral) reducen la infección

superficial y colonización por *Candida* spp, pero no son eficaces en la prevención de candidiasis ni aspergilosis invasivas. Finalmente, el uso de aciclovir oral, ha mostrado reducción significativa en las infecciones graves por *Herpes*, y ganciclovir en el caso de *Citomegalovirus*. (10)

El conocimiento adecuado de las complicaciones infecciosas en estos pacientes y su correcto manejo y prevención son determinantes para reducir la elevada mortalidad asociada a estos cuadros. (8)

#### FIEBRE Y NEUTROPENIA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Se considera neutropenia en un paciente oncológico, al recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 células/mm<sup>3</sup>. La neutropenia profunda se refiere a una cuenta total de neutrófilos de menos de 100 células/mm<sup>3</sup>. La definición de fiebre es una medición de temperatura axilar de más de 38.5°C o dos mediciones de más de 38°C espaciadas por al menos una hora. (11, 12, 13)

La fiebre es un síntoma que se presenta con frecuencia durante la neutropenia inducida por la quimioterapia: del 10 al 50% de los pacientes con tumores sólidos, y el 80% de los pacientes con neoplasias malignas hematológicas, desarrollarán fiebre durante uno o más episodios de aplicación de quimioterapia, asociada a neutropenia. En la mayoría de los pacientes no se logrará documentar una infección. La clínica logra identificar del 20 al 30% de las infecciones en estos episodios febriles. Los sitios comunes de infecciones son intestinales, respiratorias, o infecciones de la piel. Las bacteremias ocurren en el 10-25% de todos los pacientes, con la mayoría de los episodios en períodos de neutropenia profunda o prolongada. (9, 11, 13)

Se ha documentado una fluctuación del espectro epidemiológico de los aislamientos en sangre, de los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre, en los pasados 40 años. En un inicio de la quimioterapia citotóxica, durante 1960 y 1970, los patógenos gram negativos predominaban. Posteriormente, durante 1980 y 1990, los organismos gram positivos se han vuelto cada vez más comunes. Esto debido al incremento del empleo de los catéteres, los cuales se colonizan y permiten la entrada de la flora de la piel, usualmente gram positivos. Los agentes aislados con más frecuencia en hemocultivos son estafilococos coagulasa negativos. Enterobacterias y gram negativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas species*) son aisladas con menor frecuencia. Así mismo, se ha observado un incremento en la resistencia a antimicrobianos, tanto por parte de agentes gram negativos, como de gram positivos, lo que conlleva a un incremento en la morbi-mortalidad. (9)

A inicios de la década del 70 se estableció un manejo estandarizado para todos los episodios de neutropenia febril en pacientes oncológicos, consistente en hospitalización y terapia antimicrobiana intravenosa empírica, de amplio espectro, lo que se tradujo en una importante disminución de la mortalidad por infecciones bacterianas en estos pacientes.

En los últimos 10 a 15 años, distintos grupos de investigadores han considerado poco beneficiosas estas estrategias estandarizadas, que proporcionan un manejo uniforme a todos los pacientes con episodios de neutropenia febril, independiente de la gravedad de estos. Así, se acuñaron en la década pasada los conceptos de alto y bajo riesgo, lo que ha permitido implementar estrategias terapéuticas diferenciadas según el riesgo que entrañe el episodio para cada paciente en particular. (9, 11, 12, 14, 15)

Determinar el riesgo del paciente, permite establecer la terapia antimicrobiana del mismo (oral, intravenosa, intrahospitalario o ambulatorio, así como duración de la misma). Santolaya y cols, en Chile, desarrollaron dos estudios colaborativos, prospectivos, multicéntricos, en 447 y 263 episodios de neutropenia y fiebre respectivamente, el primero con el objeto de crear un modelo predictor de riesgo y el segundo, para validarlo. Cinco son las variables al momento de una primera consulta, que en forma independiente están asociadas a un riesgo significativamente mayor de infección bacteriana invasora y por lo tanto, se consideran de “alto riesgo”: PCR sérica mayor a 9mg/L, presencia de hipotensión arterial, recaída de leucemia, recuento plaquetario menor de 50000/mm<sup>3</sup>, menos de 7 días entre la última quimioterapia y el inicio de la fiebre. La validación de estos datos mostró que el modelo creado obtuvo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 92, 76, 82 y 90% respectivamente. Por otra parte, se consideran pacientes de “bajo riesgo”, los que no cuentan con los factores de riesgo de infección bacteriana invasiva, o presenta alguno de los siguientes como factor único: recuento de plaquetas menor a 50,000/mm<sup>3</sup> o menos de 7 días desde la última quimioterapia. (12, 15)

Existen otras escalas que clasifican el riesgo del paciente. En las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas para el uso de agentes antimicrobianos en pacientes neutropénicos con cáncer, se refiere que la mayoría de los expertos consideran a pacientes de alto riesgo aquellos con neutropenia profunda o que se espera que sea prolongada (7 días de duración), y/o comorbilidades médicas incluyendo hipotensión, neumonía, dolor abdominal o cambios neurológicos. Por otra parte, los pacientes con bajo riesgo incluirían aquellos con períodos de neutropenia que se espera que sean breves (menos de 7 días de duración), y con pocas o ninguna comorbilidad. Una clasificación formal del riesgo se puede realizar utilizando el “MASCC” (Multinational Association for Supportive Care in Cancer scoring system), el cual evalúa datos como: síntomas del paciente, presencia de hipotensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, deshidratación, edad, tumoración sólida o infección previa con hongos y si el paciente era ambulatorio previo al diagnóstico. Se asigna una puntuación a cada ítem ya mencionado y si el paciente obtiene una puntuación de igual o más de 21 se considera un paciente de bajo riesgo. (9, 16, 17, 18)

Se considera que los pacientes de alto riesgo, deben de iniciar manejo intrahospitalario con antimicrobianos empíricos, mientras que los pacientes de bajo riesgo, son candidatos para manejo ambulatorio. (9, 11,14)

La exploración de laboratorio de todo paciente con un episodio de neutropenia febril, está orientada a tres propósitos: evaluar su estado general, detectar el(los) foco(s) infeccioso(s) y su probable etiología, y medir parámetros útiles en la predicción de riesgo. Se recomienda solicitar al momento de hospitalizar a todos los pacientes hemograma con recuento de plaquetas, pruebas de función renal y hepática, proteína C reactiva (PCR) cuantitativa, examen general de orina, cultivos de sangre, orina y de otros sitios específicos dependiendo de la infección sospechada. Está indicada una radiografía de tórax en los pacientes con signos y síntomas respiratorios. (9, 12)

Los agentes que con mayor frecuencia causan infección del torrente sanguíneo son bacilos gramnegativos incluyendo *Enterobacteriaceas* y especies no fermentadoras, y cocáceas grampositivas como *S. aureus*, *S. coagulasa* negativa y *Enterococcus* spp. También se deben considerar, con una frecuencia menor, bacterias oportunistas, bacterias de crecimiento insidioso, bacilos grampositivos, especies anaerobias estrictas, *Mycobacterium* spp y hongos. El origen de la infección de torrente sanguíneo es frecuentemente endógeno, desde la flora intestinal, o está asociado a la presencia de accesos vasculares. (12)

Respecto al manejo del paciente neutropénico febril oncológico, la terapia antibacteriana empírica inicial, se debe basar en tres factores principales: categorización del riesgo del episodio, manifestaciones clínicas, que orientan a una determinada localización de la infección, y estadísticas microbiológicas de cada institución hospitalaria. (12)

En los pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo, se espera una menor tasa de complicaciones, por lo que se han planteado estrategias de terapia selectiva, tales como uso de antimicrobianos orales, manejo secuencial hospitalizado-ambulatorio, y manejo enteramente ambulatorio. Por otra parte, se han reconocido una gran variedad de agentes como responsables de infecciones invasoras en los pacientes de alto riesgo, y considerando además que la mortalidad se concentra en este grupo, debe recomendarse un esquema empírico inicial intravenoso, de amplio espectro, y siempre intrahospitalario. (12, 19)

Se recomienda en los pacientes de alto riesgo terapia antimicrobiana empírica con monoterapia con un agente betalactámico antipseudomonas, como cefepime, un carbapenemico (meropenem o imipenem con cilastatina), o piperacilina-tazobactam. Otros antimicrobianos como aminoglucósidos, fluoroquinolonas y/o vancomicina, pueden ser agregados al régimen inicial para manejo de complicaciones o si se sospecha de resistencia antimicrobiana. La vancomicina (u otros agentes activos en contra de cocos gram positivos aerobios), no son recomendados como terapia inicial en todos los casos. Estos agentes, deben ser considerados con indicaciones específicas, incluyendo infección relacionada al catéter, infección de piel o tejidos blandos, neumonía o inestabilidad hemodinámica, entre otros. (9)

En niños con un episodio de neutropenia febril de bajo riesgo, se recomienda inicio de terapia con cefalosporinas de tercera generación con o sin adición de aminoglucósidos. En caso de considerarse la terapia ambulatoria, esta será con ceftriaxona, cefuroxima, amoxicilina con ácido clavulánico o ciprofloxacino. (12)

En los paciente de alto riesgo, se recomienda antibioticoterapia de amplio espectro con cobertura anti-pseudomonas: ceftazidima o cefepime. La elección de una u otra, dependerá del foco clínico sospechado, la frecuencia de aislamiento de *Enterobacteriaceas*, *Pseudomonas* spp y de cócáceas grampositivas y los perfiles de resistencia de cada institución. En instituciones donde no se recupera habitualmente *Pseudomonas* spp como agente de bacteriemia en pacientes con neutropenia febril, considerar la asociación de ceftriaxona más amikacina. La asociación con aminoglucósidos no parece ser necesaria en la mayoría de los casos, pero es una estrategia válida a evaluar según los patrones de resistencia de los bacilos gram negativos en cada institución. Se recomienda observar un uso racional de antimicrobianos prefiriendo aquellos de espectro más reducido para combatir infecciones por agentes que sean susceptibles a ellos y reservar el uso empírico de carbapenémicos como segunda línea terapéutica. La cobertura anti *Staphylococcus* spp desde un inicio, es recomendada únicamente en situaciones clínicas y epidemiológicas en que sea uno de los agentes más probablemente involucrado. (12)

Dentro de las guías del Hospital Infantil de México, para el tratamiento de pacientes con fiebre y neutropenia, con foco clínico evidente se recomienda adicionar a la terapia de amplio espectro antibacteriano el fármaco más indicado según el foco existente. En pacientes sin foco clínico evidente se recomienda usar asociaciones que incluyan un betalactámico con acción anti estafilocócica más un aminoglicósido y/o una cefalosporina de 4ta generación. Si el paciente presenta fiebre asociado a neutropenia con o sin foco infeccioso evidente sin datos de choque (escenario A), se deberá iniciar de forma empírica: cefepima más amikacina. Si el paciente presenta un cuadro abdominal, debido a que presenta alguna de las siguientes condiciones (escenario B): dolor abdominal intenso o cambios radiográficos sugerentes de colitis neutropénica, hallazgos físicos focales, sugerentes de infección intra-abdominal, se deberá de iniciar piperacilina/tazobactam más amikacina, o cefepima, con metronidazol más ampicilina. Por otro lado, si el paciente, tiene choque séptico, definido como sepsis severa más datos de disfunción cardiovascular se deberá iniciar de forma empírica: meropenem más vancomicina. La vancomicina se deberá suspender a las 72hrs de iniciado el tratamiento en caso de no contar con factores de riesgo o con cultivos negativos. (20)

En el caso de los escenarios A y B, es posible que se tenga que agregar un glucopéptido solo si alguna de las siguientes situaciones está presente (se agregará vancomicina): infección relacionada a catéter o de partes blandas en sitio de venopunción, vías intravenosas temporales o catéteres, historia reciente de haber recibido quimioterapia

intensa, que produce daño substancial de mucosas (mucositis grado IV: definido por una mucositis fibrinosa confluyente, ulceración, dolor, necrosis, hemorragia), que incrementa el riesgo de infección estreptocócica (particularmente *Streptococcus viridans*), profilaxis o tratamiento con quinolonas en los 7 días previos a su ingreso, colonización por neumococo resistente a penicilina-cefalosporinas o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, evidencia de sepsis, que incluya shock, hipotensión, émbolos sépticos, mala perfusión distal, dificultad respiratoria no explicable o hipoxemia, diagnóstico de sospecha o confirmado de meningitis (incluyendo infecciones asociadas a derivaciones de SNC), infección sospechada o confirmada por *Bacillus cereus*. (20)

Todos los pacientes que cursan con episodios de neutropenia febril, deben ser evaluados diariamente hasta que la cuenta absoluta de neutrófilos sea  $> 500/\text{mm}^3$  y completen 48 horas de evolución afebril. La eficacia del tratamiento antimicrobiano se evalúa luego de 72 horas de instaurado (día cuarto de tratamiento), y luego cada 3 días, hasta la resolución del episodio. Estas definiciones serán aplicables tanto a pacientes con episodios de alto como de bajo riesgo. La evolución se catalogará como favorable o desfavorable, de acuerdo a los siguientes parámetros: evaluación clínica (control del estado hemodinámico, curva térmica, hallazgos en el examen físico con búsqueda dirigida de posibles focos de infección), medición seriada de proteína C reactiva (PCR). Para poder catalogar la respuesta terapéutica como favorable o desfavorable, es necesario considerar que la duración habitual de la fiebre en niños con episodios de neutropenia y fiebre de alto y bajo riesgo es diferente (de 5-7 días en episodios de alto riesgo, y de 2-3 días en episodios de bajo riesgo). (12)

La evolución favorable, se define por: estabilización hemodinámica, caída paulatina y significativa de la fiebre, resolución progresiva de los focos infecciosos presentes al ingreso y ausencia de nuevos focos de infección, descenso significativo de la PCR sérica a partir del tercer día, considerándose significativa una disminución de al menos 30% del valor observado el día anterior. La evolución desfavorable, se define por una o más de las siguientes condiciones: inestabilidad hemodinámica no atribuible a pérdida de volumen, fiebre persistente (temperatura  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  en dos tomas diarias) y sin tendencia a disminuir, aparición de un nuevo foco infeccioso sugerente de infección bacteriana invasora, mediciones seriadas de PCR sin reducción significativa a partir del día 3 o en ascenso, persistencia de cultivos positivos luego de 72 horas de tratamiento. La persistencia de fiebre en la evaluación del día cuarto, en un paciente en buenas condiciones clínicas, puede corresponder a la evolución esperable de la curva febril en un episodio de neutropenia febril de alto riesgo, por lo que este hecho debe evaluarse en el contexto clínico general. El hallazgo de evolución desfavorable en la evaluación del día cuarto obliga a la re-evaluación clínica y de laboratorio del paciente, y a realizar ajustes en la terapia antimicrobiana en curso. La re-evaluación clínica y de laboratorio contempla efectuar un examen físico meticuloso, evaluar los resultados de todos los cultivos solicitados al ingreso, obtener nuevas muestras para cultivos de sangre, orina y otros sitios eventuales de infección, efectuar radiografía de tórax, ecocardiografía en paciente con catéter venoso



central, y otros estudios por imágenes (tomografía axial computarizada de abdomen, tórax, cavidades paranasales), de acuerdo a cuál sea la orientación clínica. Si el paciente está recibiendo aminoglucósidos o vancomicina, se recomienda efectuar la medición de sus concentraciones plasmáticas. (12)

Si el paciente permanece febril después del día 3 o 5 de antibioticoterapia inicial, dependiendo el caso, sin mejoría clínica ni del recuento absoluto de neutrófilos, se deberá iniciar meropenem asociado a amikacina. Considerar la adición de vancomicina si estuvieran presentes algunas de las condiciones mencionadas previamente. Si el paciente permanece febril al 5 ó 7 día de antibióticos, considerar el inicio de anfotericina B de forma empírica. (20)

Alrededor de 20% de los pacientes con neoplasias hematológicas, que presentan neutropenia profunda (RAN < 100/mm<sup>3</sup>) y prolongada (> 10 días), tendrán una infección por hongos, que en la mayoría de los casos será causada por *Candida* spp o *Aspergillus* spp. El tratamiento precoz de éstas, es esencial para disminuir la mortalidad asociada a ellas. Aunque los estudios que motivaron los tratamientos antifúngicos empíricos han sido criticados metodológicamente, la mayoría de los médicos clínicos recomienda introducir antifúngicos en forma empírica, si la neutropenia y fiebre persisten después de 7 días de un tratamiento antimicrobiano apropiado, con el objeto de tratar precozmente infecciones micóticas ocultas o prevenir su desarrollo. Antes del inicio de la terapia antifúngica, se deben hacer todos los esfuerzos para diagnosticar una posible infección por hongos mediante 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: tomografía computarizada de pulmón, abdomen, y cavidades paranasales. Actualmente existen además nuevas técnicas, tales como búsqueda de antígeno fúngico (galactomanano) de *Aspergillus* y reacción en cadena de polimerasa para hongos en sangre. El antifúngico a usar como terapia empírica en pacientes con episodios de fiebre y neutropenia debe tener actividad demostrada para los hongos que con mayor probabilidad infectan a estos pacientes: *Candida* spp y *Aspergillus* spp. Durante muchos años el antifúngico de elección ha sido anfotericina B. (12)

La modificación de la terapia antimicrobiana empírica, puede ser considerada para los pacientes con riesgo de infección secundaria a microorganismos resistentes, particularmente si la condición del paciente es inestable o si el paciente presenta cultivos positivos a agentes resistentes. Estos incluyen *Staphylococcus aureus* meticilin resistentes (considerar adición temprana de vancomicina, linezolid o daptomicina), *Enterococcus* resistentes a vancomicina (considerar adición temprana de linezolid o daptomicina), bacterias gram negativas productoras de beta lactamasas (considerar adición temprana de carbapenémico) y organismos productores de carbapenemasas, incluyendo *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasa (considerar la adición temprana de polimixina o tigeciclina). (9)

La mayoría de los paciente alérgicos a las penicilinas, toleran las cefalosporinas, pero aquellos con historia de reacciones de hipersensibilidad inmediata, deben de tratarse con una combinación que evite beta lactámicos y carbapenémicos, como ciprofloxacino con clindamicina o astreonam con vancomicina. Paciente afebriles con neutropenia que presentan nuevos signos o síntomas sugestivos de infección deben ser evaluados y tratados como pacientes de alto riesgo. Los pacientes de bajo riesgo deben recibir un tratamiento inicial oral o intravenoso de antimicrobiano empírico, intrahospitalario, y posiblemente ser tratados como ambulatorios si reúnen ciertas características. Ciprofloxacino con amoxicilina clavulanato en combinación, es el esquema recomendado para el tratamiento oral empírico. Otros esquemas de tratamiento vía oral, incluyen levofloxacino y ciprofloxacino en monoterapia, o ciprofloxacino junto con clindamicina. (9)

El cambio de manejo antimicrobiano intravenoso a oral, puede realizarse si el paciente se encuentra clínicamente estable y la absorción intestinal es adecuada. Selectos pacientes hospitalizados que cumplen criterios de ser de bajo riesgo, pueden ser manejados de manera ambulatoria para recibir terapia intravenosa u oral, siempre y cuando se cuente con seguimiento diario; si la fiebre persiste o recurre en las siguientes 48 horas, en pacientes ambulatorios, está recomendada la readmisión hospitalaria, con manejo como pacientes de alto riesgo. (9)

En los pacientes con infecciones clínica o microbiológicamente documentadas, la duración de la terapia está dictada por el organismo o sitio de infección específicos. Los antimicrobianos adecuados a cada situación particular, deben de administrarse al menos durante la duración de la neutropenia (hasta que la cuenta total de neutrófilos se encuentre por arriba de 500células/mm<sup>3</sup>, o durante más tiempo si se considera necesario clínicamente). En los pacientes con fiebre de origen desconocido, se recomienda un régimen inicial que se debe continuar hasta que se documente recuperación medular. De manera alternativa, si se ha completado un curso antimicrobiano apropiado, y se han resuelto todos los signos y síntomas de infección documentada, los pacientes que persisten con neutropenia, pueden beneficiarse de profilaxis con fluoroquinolonas orales, hasta la recuperación medular. (9)

El uso de antibióticos de amplio espectro en pacientes oncológicos, han llevado al desarrollo de un gran número de patógenos bacterianos resistentes. La necesidad de prolongados esquemas de tratamiento antimicrobiano en estos pacientes, no disminuirá en los siguientes años. Por todo lo anterior, el desarrollo de antibióticos novedosos debe implementarse. Adicionalmente, el uso con adecuado juicio de los antimicrobianos, y la adherencia a las guías de tratamiento son herramientas vitales para disminuir la resistencia antimicrobiana. (21)

#### EFFECTOS ADVERSOS DEL USO DE ANTIBIOTICOS DE AMPLIO ESPECTRO

Uno de los principales problemas que se presentan con el uso de antibióticos de amplio espectro, es el desarrollo de resistencia bacteriana a los mismos. Dado que los esquemas

de antibióticos que se utilizan en pacientes oncológicos, requieren coberturas amplias, el uso, abuso u omisión en el uso de antibióticos, determina el advenimiento de resistencia a los antibióticos. (10)

La resistencia antibiótica puede ser intrínseca o adquirida. La naturaleza intrínseca de resistencia, determina el espectro de actividad de un agente antimicrobiano, al mismo tiempo que lo hace disponible. La resistencia adquirida ocurre cuando las bacterias que han sido susceptibles a un antibiótico, desarrollan un mecanismo de resistencia al mismo. Este proceso puede ocurrir por mutación o adquisición de nuevo material genético. La mutación que lleva a resistencia cromosómica es un evento que ocurre cuando el microorganismo es expuesto o no a un antibiótico. Sin embargo, la presencia de un agente antimicrobiano ocasiona la muerte de poblaciones susceptibles, incluyendo flora normal de diferentes sitios, y ofrece a los resistentes, ventaja selectiva. (22)

Plásmidos y otros materiales genéticos pueden ser transferidos entre bacterias por diversos mecanismos:

a) Transducción: el ácido desoxirribonucleico (ADN) de plásmidos es fagocitado por bacterias y transferidos a otro organismo de la misma especie. Un ejemplo de este mecanismo es la transferencia de producción de B- lactamasas de un organismo resistente a penicilina a uno susceptible a la misma. Siendo los betalactámicos, el principal grupo de antibióticos empleados en pacientes oncológicos con cuadros infecciosos.

b) Transformación: el ADN resultante de bacterias muertas, puede ser tomado por ciertas especies bacterianas (por ejemplo: *S. pneumoniae*), resultando en una alteración genotípica, incluyendo resistencia antibiótica. Esta es, quizá, la principal vía de diseminación de resistencia a la penicilina por *S. pneumoniae*, mediante la creación del gen en mosaico de penicilina unida a proteínas.

c) Conjugación: se refiere a la transferencia unilateral de material genético entre bacterias del mismo o diferente especie. Los factores de resistencia son un tipo de plásmidos que acarrean genes de resistencia antibiótica y metales pesados. Dichos factores brindan genes para la formación de B-lactamasas, codifican para acetiltransferasas (que inactivan antibióticos) y enzimas que acetilan, o fosforilan algunos aminoglucósidos (empleados como sinergistas en el tratamiento empírico de fiebre y neutropenia, en pacientes oncológicos).

d) Transposición: algunos genes transfieren secuencias cortas de ADN entre plásmidos o entre un plásmido y la porción cromosómica de la bacteria. Este mecanismo ha sido observado en *Staphylococcus aureus* metilicilina resistentes, causantes de infecciones dérmicas, de tejidos blandos, infecciones relacionadas a catéteres, mucositis, entre otras, todas ellas, de alto riesgo de presentarse en pacientes oncológicos. (22)

Dentro de los efectos adversos, más comúnmente encontrados, secundarios a antibióticos de amplio espectro, como cefalosporinas de tercera y cuarta generación, carbapenémicos, aminoglucósidos y glucopeptidos, todos ellos, parte del tratamiento en pacientes oncológicos con fiebre, neutropenia, sepsis o incluso choque séptico, se han encontrado

diversos, pudiendo englobarlos por aparatos y sistemas. A nivel de sistema nervioso central, pueden causar fiebre, cefalea, mareo; en la piel, exantema, prurito, urticaria o reacciones alérgicas graves, de manera específica, la vancomicina se relaciona con síndrome del niño rojo, mecanismo relacionado con la administración del antibiótico; a nivel gastrointestinal, colitis pseudomembranosa, diarrea, náusea, vómito; a nivel hematológico, pancitopenia fundamentalmente, aunque también se han descrito trombocitosis, o anemia hemolítica. Interfieren en el metabolismo hepático, ocasionando elevación transitoria de enzimas hepáticas, ictericia e hiperbilirrubinemia. A nivel local, sobre todo, en el sitio de aplicación de los mismos, flebitis o dolor en el sitio de inyección; alteraciones neuromusculares, como mioclonías; a nivel renal, incremento transitorio del nitrógeno ureico, hasta insuficiencia renal, teniendo la necesidad de ajustar dosis a depuración renal. Finalmente, anafilaxia en todos los casos. (23)

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La progresión en forma empírica del esquema de antimicrobianos en un paciente oncológico con fiebre y neutropenia, representa un problema de salud debido a que propicia la generación de gérmenes resistentes, además de elevar los costos de la hospitalización relacionados al uso de antibióticos de forma irracional y los días de estancia intrahospitalaria, asociándose a mayor morbilidad y mortalidad, propiciando de esta manera malestar en el paciente y su familia por tal motivo se requiere del presente estudio a fin de hacer las recomendaciones necesarias para disminuir este problema. (10)

### **JUSTIFICACIÓN**

Aunque se encuentra neutropenia en diversas situaciones clínicas, desde el punto de vista epidemiológico, la neutropenia post quimioterapia supone una preocupación importante para los Pediatras, Oncólogos e Infectólogos.

Los eventos de neutropenia asociada a fiebre siguen siendo una complicación esperada y frecuente de los pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia, a pesar de los recientes avances en la prevención de la infección. Las infecciones pueden además generar cambios en los plazos y tipos de quimioterapia contemplados en el plan original del tratamiento oncológico y en consecuencia influir en su resultado. (12, 13)

Estas infecciones representan un aumento importante en los costos derivados de hospitalizaciones, uso de exámenes de laboratorio y gabinete con fines diagnósticos, e indicación de antimicrobianos. (12, 13)

Existen criterios y condiciones específicos para realizar la progresión en forma empírica del esquema de antimicrobianos en un paciente oncológico con diagnóstico de fiebre y

neutropenia. Entre éstas se encuentran que el paciente se encuentre con fiebre persistente después del día 3 o 5 de la antibioticoterapia inicial, sin mejoría clínica ni del recuento absoluto de neutrófilos, entre otros. Sin embargo, el uso y abuso de antimicrobianos de amplio espectro, se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad en estos pacientes, además de condicionar a la aparición de gérmenes resistentes. Esto aunado a una población creciente de pacientes oncológicos, cada vez con mejores expectativas terapéuticas para su patología de base, exige ofrecer un muy buen manejo de complicaciones en su tratamiento. (12, 20, 21)

El Hospital Infantil de México Federico Gómez, es un instituto de tercer nivel de atención el cual atiende a una gran población infantil, de los cuales un porcentaje considerable, son pacientes con patología oncológica, por lo que resulta importante revisar los criterios empleados en el hospital para la progresión en forma empírica del esquema de antimicrobianos durante un episodio de fiebre y neutropenia, así como las características que presentan estos pacientes.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL:**

- Describir los criterios que llevan a la progresión en forma empírica del esquema de antibióticos, en pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia en el Hospital Infantil de México en el período de enero a junio de 2011.

### **ESPECÍFICO:**

- Describir las características clínicas y demográficas de los grupos de estudio.
- Describir las comorbilidades acompañantes que conllevaron a la progresión en forma empírica del esquema de antibióticos en los pacientes incluidos.
- Describir la mortalidad en los grupos de estudio.

## **HIPÓTESIS**

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se siguen los criterios internacionales establecidos para la progresión en forma empírica del esquema de antibióticos, en los pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia.

## **MÉTODOS**

**DISEÑO:** Observacional, descriptivo, ambilectivo.

**UNIVERSO DE ESTUDIO:** Pacientes oncológicos hospitalizados por fiebre y neutropenia, que requirieron o no, de progresión en forma empírica del esquema de antibióticos, del período de enero a junio de 2011.

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Expedientes de pacientes oncológicos ingresados al Hospital Infantil de México del período comprendido de enero a junio del 2011, con el diagnóstico de fiebre y neutropenia que requirieron o no de progresión en forma empírica del esquema de antibióticos.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Expedientes que no cuenten con la información requerida.
- Expedientes de pacientes con fiebre y neutropenia no oncológicos, como por ejemplo: anemia aplásica, neutropenia cíclica entre otras.

### **PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN**

Se realizó una revisión de los expedientes de los pacientes oncológicos hospitalizados de enero a junio de 2011 con el diagnóstico de fiebre y neutropenia. Posteriormente, los resultados obtenidos fueron capturados en una base de datos utilizando el programa SPSS versión 18. Se realizaron pruebas de normalidad en las variables de estudio y de acuerdo a la distribución de los datos, se emplearon pruebas paramétricas y no paramétricas para su análisis. Los resultados se presentan mediante tablas para su análisis.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio es considerado sin riesgo, ya que la información fue obtenida de los expedientes clínicos y ésta, será utilizada únicamente con propósitos de investigación, respetando la confidencialidad de cada uno de los pacientes.

### **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Debido a que el estudio se realizó mediante la revisión de expedientes, una de las limitaciones, está en que algunos expedientes se encontraron incompletos, con información faltante necesaria para la hoja de recolección de datos.

Igualmente nos basamos en notas del expediente, en el que pudieron omitirse datos clínicos o microbiológicos del paciente.

## RESULTADOS

Se revisaron 81 casos de fiebre y neutropenia. Se excluyeron dos expedientes por tratarse de pacientes con diagnósticos de base diferentes de procesos oncológicos (Linfocitosis de células de Langerhans y Síndrome de Kostmann).

Fueron incluidos 79 pacientes con fiebre y neutropenia durante el período de estudio. Para su análisis los pacientes fueron divididos en dos grupos. Grupo A para aquellos que no ameritaron progresión en forma empírica del esquema antimicrobiano (n=63 pacientes), mientras que en el grupo B se incluyeron quienes sí lo ameritaron (n=16 pacientes). De estos últimos, 2 pacientes, requirieron progresión en forma empírica del esquema de antibióticos, más de cuatro veces en el mismo internamiento.

Los días de estancia intrahospitalaria, en el grupo A, fueron de 1 a 21 días (mín-max), con una mediana de 9 días, a diferencia de los pacientes que requirieron progresión en forma empírica del esquema de antibióticos, que fueron de 11 a 83 días (mín-max), con una mediana de 14 días de estancia intrahospitalaria.

El género de los pacientes incluidos, así como la edad de los mismos, se muestra en la Tabla 1 y las características de los pacientes que ameritaron progresión se muestran en la Tabla 2 y Tabla 3.

Grupo	A n=63	B n=16
Mediana de edad en años (mín-máx)	5 (1-18)	5.5 (2-14)
Sexo (masculino:femenino)	42:21	9:7
Diagnósticos de base (n=)	Leucemia (37) Linfoma (6) Retinoblastoma (5) Hepatoblastoma (4) Neuroblastoma (3) Tumor de Wilms (3) Sarcoma sinovial (2) Osteosarcoma (1) Rabdomiosarcoma (1) Cistosarcoma filoides (1)	Leucemia (10) Linfoma (2) Osteosarcoma (1) Neuroblastoma (1) Meduloblastoma (1) Hepatoblastoma (1)
Clasificación del riesgo (Santolaya y cols.)	Alto riesgo 48, bajo riesgo 7 (no se pudieron determinar por falta de datos 8 pacientes)	Alto riesgo 14, bajo riesgo 0 (no se pudieron determinar por falta de datos 2 pacientes)
Clasificación del riesgo (Multinational Association for Supportive Care en Cancer Scoring System o MASCC Score)	Alto riesgo 42, bajo riesgo 21	Alto riesgo 12, bajo riesgo 4

n= número de pacientes. (mín-máx)= valores mínimo y máximo.

**Tabla 2. Características al diagnóstico, clasificación del riesgo y esquema antimicrobiano inicial de 16 pacientes con fiebre y neutropenia que ameritaron progresión en forma empírica del esquema de antibióticos.**

<b>Número de paciente y diagnóstico de base</b>	<b>Riesgo</b> a) Riesgo (Santolaya y cols.) b) Riesgo (MASCC Score)	<b>Esquema antimicrobiano inicial.</b> <b>Motivo de empleo</b>
1. Linfoma de Hodgkin	a) Alto b) Alto	Cefepime (3 días), amikacina (3 días), fluconazol (7 días). Fiebre y neutropenia con mucositis y aislamiento de hongos en cavidad oral
2. Hepatoblastoma	a) Sin datos suficientes b) Alto	Cefepime (7 días), amikacina (3 días). Fiebre y neutropenia sin foco aislado
3. Leucemia mieloblástica aguda M3	a) Alto b) Alto	Cefepime (3 días), amikacina (3 días). Fiebre y neutropenia sin foco aislado
4. Leucemia linfoblástica aguda L1	a) Alto b) Alto	Cefepime (3 días), amikacina (3 días), metronidazol (3 días). Fiebre y neutropenia, mucositis
5. Leucemia linfoblástica aguda L2	a) Alto b) Alto	Cefepime (7 días), amikacina (6 días), clindamicina (7 días). Fiebre y neutropenia, mucositis
6. Meduloblastoma	a) Sin datos suficientes b) Bajo	Cefepime (5 días), amikacina (3 días), clindamicina (5 días). Fiebre y neutropenia, con caries
7. Leucemia linfoblástica aguda L2	a) Alto b) Alto	Cefepime (3 días), amikacina (3 días). Fiebre y neutropenia sin foco aislado
8. Neuroblastoma	a) Alto b) Bajo	Cefepime (5 días), amikacina (3 días). Fiebre y neutropenia sin foco aislado
9. Leucemia linfoblástica aguda L2	a) Alto b) Alto	Cefepime (3 días), amikacina (3 días). Fiebre y neutropenia sin foco aislado
10. Leucemia linfoblástica aguda L3	a) Alto b) Alto	Cefepime (5 días), amikacina (3 días), fluconazol (5 días). Fiebre y neutropenia, con formas invasivas positivas en orina
11. Leucemia linfoblástica aguda L3	a) Alto b) Alto	Cefepime (3 días), amikacina (3 días), clindamicina (2 días). Fiebre y neutropenia, mucositis
12. Osteosarcoma	a) Alto b) Bajo	Cefepime (3 días), amikacina (3 días). Fiebre y neutropenia sin foco aislado
13. Leucemia linfoblástica aguda L2	a) Alto b) Alto	Cefepime(3 días), amikacina (3 días). Fiebre y neutropenia sin foco aislado
14. Leucemia mieloblástica aguda M2	a) Alto b) Alto	Cefepime (1 día), amikacina (1 día). Fiebre y neutropenia sin foco aislado
15. Leucemia mieloblástica aguda M1	a) Alto b) Alto	Cefepime (4 días), amikacina (3 días), metronidazol (8 días). Fiebre y neutropenia, disentería
16. Linfoma Burkitt	a) Alto b) Bajo	Cefepime (6 días), amikacina (3 días), fluconazol (8 días), metronidazol (6 días). Fiebre y neutropenia, con mucositis, aislamiento de hongos en impronta de cavidad oral y formas invasivas positivas en orina



<b>Tabla 3. Antibióticos y criterios empleados en 16 pacientes con fiebre y neutropenia que ameritaron progresión en forma empírica del esquema de antibióticos.</b>		
<b>Número de paciente y criterios empleados para la progresión empírica del esquema de antibióticos</b>	<b>Antimicrobianos empleados en la progresión empírica</b>	<b>Evolución final</b>
1.Persistencia de fiebre y neutropenia	Meropenem (8 días), amikacina (3 días)	Favorable
2.Persistencia de fiebre y neutropenia, datos de respuesta inflamatoria sistémica	Meropenem (7 días), amikacina (3 días)	Favorable
3.Persistencia de fiebre y neutropenia	Meropenem (7 días), amikacina (5 días)	Favorable
4.Persistencia de fiebre y neutropenia	Meropenem (8 días), amikacina (3 días)	Favorable
5.Persistencia de fiebre y neutropenia	Meropenem (10 días), amikacina (5 días)	Favorable
6.Fiebre persistente y datos de respuesta inflamatoria sistémica	Meropenem (10 días), amikacina (3 días)	Favorable
7.PROGRESIÓN (1) Persistencia de fiebre y datos de respuesta inflamatoria sistémica. PROGRESIÓN (2) Persistencia de fiebre y neutropenia, trombocitopenia	(1) Meropenem (15 días), amikacina (5 días) (2) Anfotericina (14 días)	Favorable
8.Persistencia de fiebre y neutropenia	Meropenem (14 días), amikacina (3 días)	Favorable
9.Datos de respuesta inflamatoria sistémica	Meropenem (10 días), amikacina (3 días)	Favorable
10.Mucositis (grado III-IV), persistencia de fiebre y neutropenia	Piperacilina-tazobactam (10 días), anfotericina (8 días)	Favorable
11.Persistencia de fiebre y neutropenia	Meropenem (7 días), amikacina (3 días)	Favorable
12.Persistencia de fiebre, taquicardia, neutropenia	Meropenem (8 días), amikacina (3 días)	Favorable
13.Persistencia de fiebre y neutropenia	Meropenem (8 días), amikacina (3 días)	Favorable
14.Persistencia de fiebre y neutropenia, hipotermia. Choque séptico (cargas con cristaloides, aminas), ventilación mecánica, hipotensión	Meropenem (11 días), vancomicina (11 días), anfotericina (11 días)	Favorable
15.PROGRESIÓN (1) Datos de respuesta inflamatoria sistémica, neutropenia. PROGRESIÓN (2) Persistencia de fiebre, taquicardia, neutropenia (antecedente de anafilaxia a la anfotericina). PROGRESIÓN (3) Choque séptico (persistencia de fiebre, carga con cristaloides, taquicardia sin fiebre, aumento en lactato, llenado capilar 1”). PROGRESIÓN (4) Persistencia de fiebre, neutropenia, bandemia (nuevo evento de fiebre y neutropenia postquimioterapia). PROGRESIÓN (5) Persistencia de fiebre y neutropenia.	(1) Meropenem (18 días), amikacina (3 días) (2) Caspofungina (15 días)  (3) Vancomicina (9 días)  (4) Meropenem (10 días), amikacina (3 días)  (5) Caspofungina (10 días)	Favorable
16.PROGRESIÓN (1) Persistencia de fiebre, taquicardia, neutropenia. PROGRESIÓN (2) Persistencia de fiebre y neutropenia. PROGRESIÓN (3) Choque séptico (deterioro neurológico, hipotermia, taquicardia, acidosis metabólica, cargas con cristaloides, aminas, ventilación mecánica). PROGRESIÓN (4) Persistencia de fiebre, taquicardia, taquipnea, neutropenia, bandemia, sospecha de agentes con resistencia a vancomicina o productores de carbapenemasas. PROGRESIÓN (5) Datos de sepsis severa (fiebre, taquicardia, polipnea, hipotensión, ameritó cargas con cristaloides). PROGRESIÓN (6) Fiebre persistente, con cobertura para gram negativos resistentes a carbapenémicos no fermentadores.	(1) Meropenem (24 días), amikacina (3 días) (2) Anfotericina (20 días) (3) Vancomicina (6 días)  (4) Ciprofloxacino (9 días), amikacina (5 días)  (5) Meropenem (17 días), vancomicina (10 días) (6) Trimetoprim con sulfametoxazol (15 días)	Desfavorable

Tabla 4. Aislamientos reportados en pacientes con fiebre y neutropenia.	
Grupo A	Grupo B (Número de paciente)
<p>-<i>Pseudomonas aeruginosa</i> no productora de beta lactamasas (hemocultivo periférico).</p> <p>-<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino sensible (cultivo de herida quirúrgica).</p> <p>-<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente (cultivo de zona de celulitis del pie).</p> <p>-<i>Citrobacter freundii</i> (hemocultivo periférico).</p> <p>-Virus <i>Influenza B</i> (panel viral).</p> <p>-<i>Escherichia coli</i> (urocultivo).</p> <p>-Blastoconidias y pseudomicelios (impronta de cavidad oral en 5 pacientes y formas invasivas en orina en 1 paciente).</p>	<p>(8) <i>Ochrobactrum</i> (hemocultivo periférico y catéter puerto).</p> <p>(10) Virus <i>Herpes</i> (tzanc de lesiones en cavidad oral).</p> <p>(15) <i>Entamoeba histolytica</i> (coproparasitoscópico).</p> <p>(16) <i>Enterobacter faecium</i> resistente a vancomicina (urocultivo).</p> <p>(1, 11,16) Blastoconidias y pseudomicelios (impronta de cavidad oral en 3 pacientes y formas invasivas en orina en 1 paciente).</p>

Falleció un paciente dentro de cada grupo. Dentro del grupo A, falleció un paciente masculino de 2 años, con tumor de Wilms, hospitalizado por 8 horas, quien ingresó por fiebre y neutropenia sin foco infeccioso aislado; presentó de manera súbita paro cardiorrespiratorio, sin respuesta a maniobras de reanimación avanzada. Dentro del grupo B, falleció un paciente (número 16) masculino de 2 años con Linfoma de Burkitt, con 83 días de estancia intrahospitalaria; requirió progresión del esquema empírico de antimicrobianos para fiebre y neutropenia en 6 ocasiones, y que además presentó otras infecciones nosocomiales (dos cuadros de neumonía nosocomial, infección de vías urinarias por hongos, absceso en pie, urosepsis por *E. faecium* resistente a vancomicina). Falleció por choque mixto (cardiogénico y séptico), debido a insuficiencia cardíaca congestiva secundaria probablemente a daño cardíaco por uso de antracíclicos y choque séptico con foco urinario por *E. faecium* resistente a vancomicina.

## DISCUSIÓN

De los 79 casos de fiebre y neutropenia en pacientes oncológicos incluidos en el estudio, tenemos que un 20% ameritó progresión empírica del esquema de antibióticos, lo cual constituye uno de cada 5 pacientes, representando una situación relativamente frecuente.

En ambos grupos encontramos más pacientes masculinos que femeninos, e incluyeron un amplio rango respecto a la edad. Rivera Luna, reporta en la literatura, que en el contexto de género, a nivel mundial, predomina el sexo masculino. (24) Probablemente este incremento en la frecuencia del cáncer en niños, explique que encontramos mayor población de los mismos en este estudio.

Dentro de ambos grupos, encontramos a la leucemia como el diagnóstico de base más frecuente, representando el 58 y 62% del grupo A y B respectivamente. Esto coincide con la literatura mundial, que refiere este tipo de cáncer como el más frecuente en la edad pediátrica. (24) Es importante resaltar, que el hecho de padecer una neoplasia

hematológica, confiere al paciente un mayor grado de riesgo de presentar infección bacteriana invasiva y por lo tanto mayores complicaciones en un episodio de fiebre y neutropenia.

Como se había considerado al inicio del presente estudio los pacientes del grupo B (con progresión empírica del esquema de antibióticos), presentaron una estancia intrahospitalaria más larga; esto implica un mayor costo económico derivado no solo de medicamentos, sino de estudios de laboratorio, gabinete, días de estancia intrahospitalaria y además efectos psicológicos negativos en los pacientes y sus familiares aunque esto no lo corroboramos en este estudio por no ser el objetivo principal.

Con respecto al riesgo de los pacientes, la clasificación de Santolaya y *cols.*, no se pudo aplicar en múltiples ocasiones (10 pacientes), debido a que no se contaba en el expediente clínico con la suficiente información. Específicamente, en todos estos casos, no se contaba con la proteína C reactiva del paciente, lo que impedía hacer una clasificación del mismo. La clasificación de riesgo MASCC Score, se pudo aplicar en todos los pacientes, y al igual que en la clasificación de Santolaya y *cols.*, la gran mayoría de los pacientes se clasificaron como de alto riesgo. Ninguno de los pacientes considerados como de bajo riesgo fue tratado de manera ambulatoria como se menciona en la literatura. (9, 11, 14) El clasificar a los pacientes e implementar estrategias terapéuticas según el riesgo ha permitido el manejo ambulatorio de los pacientes de bajo riesgo en quienes se esperan menos complicaciones. Esta es una práctica aún no implementada en este hospital.

En los casos en los que se presentó progresión empírica del esquema de antimicrobianos en los pacientes del grupo B, se encontró como justificación el persistir después de 48-72hrs con fiebre, neutropenia, y/o datos de respuesta inflamatoria sistémica. En los cuatro casos en los que se utilizó la vancomicina de manera empírica (no como tratamiento dirigido), se justificó en el expediente por presentar el paciente datos de choque séptico. Esto se apega a los criterios internacionales establecidos para la progresión en forma empírica de antimicrobianos en pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia.

En la literatura, Freifeld y *cols.*, refiere que a pesar de la obtención obligada de hemocultivos en forma sistemática en todo proceso de neutropenia febril, en sólo 30% se documentará bacteriemia. (9) En este estudio encontramos únicamente dos aislamientos en sangre en el grupo A (2.8%) y uno en el grupo B (6.2%). Los cultivos de otras zonas como heridas, orina, y la búsqueda intencionada de hongos y virus, conllevaron al aislamiento de otros agentes en los pacientes estudiados, lo cual permitió un tratamiento dirigido.

Zuckerman y *cols.*, en un estudio brasileño llevado a cabo en pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia refirió que en los casos en los que se utilizó una guía para el manejo,

existió disminución de la mortalidad. (2) En esta revisión de casos, únicamente falleció un paciente dentro de cada grupo.

## CONCLUSIONES

Con el presente estudio corroboramos que en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se siguen los criterios internacionales establecidos para la progresión en forma empírica del esquema de antibióticos, en los pacientes oncológicos con fiebre y neutropenia.

Consideramos que se deben establecer rutas críticas como estrategia efectiva para mejorar el pronóstico de los pacientes oncológicos hospitalizados con fiebre y neutropenia. Además, limitar el uso empírico de antibióticos de amplio espectro, a fin de disminuir los efectos adversos de los mismos, los costos y la generación de microorganismos resistentes aun cuando en ocasiones el pronóstico final del paciente muy probablemente continúe siendo desfavorable.

## ANEXOS

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	<b>1-15 Octubre 2011</b>	<b>15-30 Octubre 2011</b>	<b>Noviembre 2011</b>	<b>Diciembre 2011</b>	<b>Enero- Mayo 2012</b>	<b>Junio 2012</b>
Selección de tema de tesis.						
Revisión bibliográfica.						
Realización del protocolo.						
Recolección de los datos (revisión de expedientes).						
Análisis y procesamiento de los resultados.						
Elaboración de reporte final (discusión y conclusiones).						
Entrega de tesis completa.						

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fovarosi O, Egyesitett S, Istvan S, Laszlo K. Treatment and prevention of infections in cancer patients with neutropenia. *Magy Onkol* 2011; 55(3): 155-163.
2. Zuckermann J, Moreira L, Stoll P, Kuchenbecker R, Polanczyk C. Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes. *Ann Hematol* 2008; 87(2) 139-145.
3. Nucci M, Landau M, Silveira F, Spector N, Pulcheri W. Application of the IDSA guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients: impact on reducing the use of glycopeptides. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22(10): 651-653.
4. Glasmacher A, Von Lilienfeld T, Schulte S, Hahn C, Schmidt W, et al. An evidence-based evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 5:17-23.
5. Limat S, Cornette C, Deconinck E, Woronoff L, Cahn J. Antibiotic therapy of febrile neutropenic patients: prospective study at a hematologic department. *Presse Med* 1999; 28(14) 729-733.
6. Jin J, Lee Y, Ding Y, Koh L, Lim S, et. al. Prospective audit of febrile neutropenia management at a tertiary university hospital in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39(6): 453-459.
7. Fortun J. Principal infections in the oncology patient: practical treatment. *An Sist Sanit Navar*. 2004; 27: 17-31.
8. Tamburro R. Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: Factors that predispose to sepsis and stratify outcome. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2005; 6(3): 87-91.
9. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, 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. *CID* 2011;52: 56-93.
10. Pong AL, Bradley JS. Guidelines for the selection of antibacterial therapy in children. *Pediatric Clinics of North America*. 2005; 52: 869-94.
11. Huang X, Shen Z, Wang C, Harryanto R, et. al. Clinical guidelines for the management of cancer patients with neutropenia and unexplained fever. *International Journal of Atimicrobial Agents* 2005; 128-132.
12. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Paya E, et. al. Consensus: Rational approach towards the patients with cancer, fever and neutropenia. *Rev Chil Infec* 2005; 22 (Suppl 2): S79-110.
13. Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of Unknown Origin in Febrile Leukopenia. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21: 1055-1090.
14. Viscoli C, Varnier O, et. al. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *CID* 2005;40(Suppl 4):S40-5.

15. Alvarez A, Santolaya M, Aviles C, Becker A, et. al. Predictors of Severe sepsis Not Clinically apparent during the first twenty-four hours of Hospitalization in Children with Cancer, Neutropenia, and Fever. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 558-543.
16. Del Pont J, Casanueva E, Aguirre C, Bogdanowicz E, Bazán V, et. al. Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril. Actualización 2008-2009. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108(2): 47-70.
17. Dufort G. Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. *Arch Pediatr Urug* 2009; 80(1): 37-41.
18. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E, Boyer M, Elting L, 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* 2000; 18(16):3038-3051.
19. Kamana M, Escalante C, Mullen C, Frisbee-Hume S, Rolston K. Bacterial Infections in Low Risk, Febrile Neutropenic Patients. *Cancer* 2005; 104: 422-426.
20. Guía en extenso para el manejo de fiebre asociada a neutropenia en pacientes con cáncer. Hospital Infantil de México, Federico Gómez. Departamento de Infectología 2009.
21. Rolston, K. New antimicrobial agents for the treatment of bacterial infections in cancer patients. *Hematol Oncol* 2009; 27: 107–114.
22. Khardori N. Antibiotics- Past, Present, and Future. *Medical Clinics of North America*. 2006; 90: 1049-76.
23. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Manual de prescripción pediátrica. 16ª edición, Intersistemas editores, México 2009; 16.
24. Rivera L. El niño con cáncer. 1ª edición, Editores de textos mexicanos, México 2007; 1-18.