



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

BACTERIEMIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON FIEBRE Y NEUTROPENIA. EXPERIENCIA
EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

TESIS

Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. PAOLA DOMÍNGUEZ HERRERA

DIRECTORA DE TESIS

DRA. EDITH ALEJANDRA GONZÁLEZ VÁZQUEZ

ASESORES DE TESIS

M. EN C. JAIME SÁNCHEZ NAVARRETE



Ciudad de México, Agosto 2018



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.

HOJA DE AUTORIZACION

DR. JAIME MELLADO ABREGO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. VICTOR MANUEL FLORES MENDEZ
JEFE DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO

DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA
PROFESOR TITULAR Y JEFE DE SERVICIO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DRA. EDITH ALEJANDRA GONZÁLEZ VÁZQUEZ
DIRECTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL ÁREA DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

Estudio aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital Juárez de México con el registro HJM 0381/17-R

AGRADECIMIENTOS

A mis padres Blanca Rosa Herrera García y Victor Domínguez Lagunes por estar siempre a mi lado y apoyarme incondicionalmente a pesar de todos los obstáculos y tropiezos nunca dudaron de mi capacidad para cumplir mis ambiciones y lograr mis metas.

A mi hermana Blanca Rosa Domínguez Herrera por siempre ser mi luz y nunca dudar de mí.

A Dios por permitirme cumplir este sueño, mi vocación, siempre con su bendición.

A mi maestra y Jefe de servicio Dra. Erika Gómez Zamora, por su amplia experiencia y sabiduría, que motiva a querer superarnos cada día, y a dar lo mejor de nosotros en cada acción por el bien de nuestros pacientes.

A mis profesores médicos Pediatras, la Dra. Edith González García, Dra. Astrid Cortés Vargas, Dra. Rosalinda Camacho Moreno, Dra. Patricia Espinoza Rivas, Dr. José Gabriel Peñaloza González, Dra. Marlen Esmeralda Muñoz Valencia, Dra. Martha Velazquez Aviña, Dra. Beatriz López Carbajal, Dr. Efraín Melendez Martínez, Dra. Judith López López, Dra. Beatriz Hernández Trejo y Dr. Oscar Martínez Jiménez, y a todos los que gracias a sus enseñanzas y consejos, lograron formarme no solo académicamente también como un ser humano dedicado a su labor y a siempre dar lo mejor de mí gracias a su ejemplo y dedicación.

ÍNDICE

I.- ABREVIATURAS	5
II.- RESUMEN	6
III.- INTRODUCCIÓN	7
1.- MARCO TEORICO	8
2.- PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	19
3.- JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACION.....	19
4.- OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	19
5.- TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	22
6.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	22
7.- RESULTADOS.....	22
8.- DISCUSION	25
9.- CONCLUSIÓN.....	26
10.- BIBLIOGRAFÍA.	27

I. ABREVIATURAS

1. NF Neutropenia Febril
2. ANC..... Absolute Neutrophil Count
3. NK..... Natural Killer cels
4. SCN Staphylococcus coagulasa negativa
5. Chi²..... Chi cuadrada
6. LLA..... Leucemia Linfoblástica Aguda
7. LMA Leucemia Mieloide Aguda
8. E. coli..... Escherichia coli
9. P. aeruginosa..... *Pseudomonas aeruginosa*
10. UTIP Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica

II. RESUMEN

Antecedentes: Las infecciones asociadas a neutropenia constituyen una de las principales complicaciones de los pacientes oncológicos pediátricos, representando la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad en este grupo de niños.

El inicio precoz de un tratamiento antimicrobiano empírico y de amplio espectro ha demostrado ser una medida fundamental para disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes. Sin embargo, esta modalidad de tratamiento puede asociarse a la aparición de resistencia a antimicrobianos, sobreinfecciones fúngicas y toxicidad por antimicrobianos.

Material y métodos: Estudio descriptivo, no experimental, ambispectivo y transversal de un total de 50 eventos de fiebre y neutropenia donde se revisaron 35 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión, que ingresaron al servicio de pediatría del 1 de Marzo del 2017 al 26 de Febrero del 2018 con diagnóstico de fiebre y neutropenia, o fiebre en estudio que cuenten con diagnóstico de cáncer hematológico y/o tumores sólidos que se sospeche bacteriemia de acuerdo a estudios de laboratorio, gabinete o microbiología con cultivos.

Resultados: Al realizarse una prueba de χ^2 se observó que son independientes las variables de prueba dado que $p = 0.662$ y es mayor al nivel de significancia de $p < 0.5$ por lo que se acepta la hipótesis nula, por lo tanto no hay razón suficiente para creer hasta con un 95% de confianza para creer que hay una relación de dependencia entre la fiebre y Neutropenia con presencia de comorbilidades v.s. tipos de cáncer (hematológicos y tumores sólidos); en cuanto al riesgo relativo dado que $R.R. = 0.923$ aprox. 1 no hay asociación entre el factor de riesgo (infecciones secundarias) y el evento.

Por otro lado se observó que las infecciones ocasionadas por *E. coli* representan un 29.4% por lo que mostró la frecuencia más alta, seguida por infecciones con *C. Tropicalis* con un 17.6% del total de las infecciones.

Conclusiones: En Latinoamérica, la prevalencia de microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido oscila, según los países, entre 5 y 32% para *E. coli* y entre 26% y 73% para *K. pneumoniae*. Mostrando en este estudio la correlación que existe con *E. Coli* encontrándose en mayor porcentaje de agentes aislados. De un total de 49 cultivos dentro de los que se incluyen hemocultivos seriados central y periférico, coprocultivo, urocultivo, cultivo de LCR y de expectoración solo el 22.4% fueron positivos aislando 11 microorganismos causales de bacteriemia.

Palabras clave: Fiebre y neutropenia, pacientes pediátricos, bacteriemia, microorganismos aislados, morbi-mortalidad.

III. INTRODUCCIÓN

Los pacientes oncológicos son susceptibles de contraer infecciones debido a que sufren alteraciones en los mecanismos de defensa, ya sea por la enfermedad de base misma o por los agentes antineoplásicos utilizados. Es así que las infecciones representan la principal causa de morbimortalidad en esta población.

Los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre constituyen el grupo de mayor riesgo y urgencia infectológica, ya que las infecciones en estos pacientes pueden no revelar signos clínicos y ser de evolución rápida y fulminante.¹

El conocimiento de la neutropenia como el factor que más frecuentemente predispone a la infección en el paciente con cáncer, fue por primera vez reconocido en los años 60.

La concurrencia de otros factores como son: la alteración de barreras mucocutáneas (tanto por el propio efecto invasor del tumor, como por los tratamientos, toxicidad en forma de mucositis y utilización de catéteres vasculares), la exposición a patógenos hospitalarios y la alteración de otros mecanismos del sistema inmune celular o humoral, aumenta este riesgo y agrava el pronóstico.

Entre el 48 y 60% de los pacientes neutropénicos que inician un síndrome febril sufren una infección y hasta el 20% de aquellos con recuento de neutrófilos menor de 500 presentan bacteriemia.²

El inicio precoz de un tratamiento antimicrobiano empírico y de amplio espectro ha demostrado ser una medida fundamental para disminuir la mortalidad en este grupo de pacientes. Sin embargo, esta modalidad de tratamiento puede asociarse a la aparición de resistencia a antimicrobianos, sobreinfecciones fúngicas y toxicidad por antimicrobianos.

El conocimiento del tipo y frecuencia de los microorganismos responsables de bacteriemia y su perfil de susceptibilidad antimicrobiana en cada centro hospitalario es importante para establecer el tratamiento empírico más adecuado.³

1. MARCO TEÓRICO

Las complicaciones infecciosas constituyen una de las principales causas de morbimortalidad en los pacientes con cáncer. Las alteraciones en las defensas del organismo, bien sean producidas por la propia enfermedad o bien por los tratamientos a los que son sometidos los pacientes, van a provocar un incremento significativo en el riesgo de sufrir infecciones.

Son diversos los factores de riesgo que podemos hallar en los pacientes con cáncer, y cada uno de ellos puede facilitar la acción de diferentes agentes infecciosos.⁴

Para comprender el impacto de los regímenes multimodales sobre el riesgo de infección, se debe comprender el impacto que estas terapias tienen sobre las defensas del organismo, incluida la inmunidad innata y adaptativa y la respuesta fisiológica a la infección. El reconocimiento no específico de un patógeno invasor cae en el sistema inmune innato, que incluye barreras mucocutáneas, células fagocíticas, células NK, células T y B no clonales y las redes de respuesta que regulan estas células. La inmunidad adaptativa incluye aquellos aspectos del sistema inmune que proporcionan una respuesta específica del patógeno que incluye la producción de anticuerpos específicos y la inmunidad mediada por células T-linfocitos. La respuesta fisiológica a la infección involucra a todos los órganos principales, pero de particular importancia en este entorno son los sistemas cardiovascular, pulmonar y endocrino, incluidas las hormonas del estrés.⁵

FACTORES DE RIESGO EN PACIENTES ONCOLÓGICOS

Alteración de las barreras cutaneomucosas

La piel y las mucosas constituyen la primera barrera frente a las infecciones. Cualquier proceso que provoque una ruptura en su integridad significa un factor de riesgo de infección. Los tratamientos oncológicos, tanto la radioterapia como la quimioterapia, pueden producir como efecto secundario una mucositis, que supondrá una puerta de entrada para gérmenes que colonizan el tracto gastrointestinal. También el propio tumor puede, en su crecimiento, provocar ulceraciones cutáneas o mucosas que facilitarán el paso de gérmenes al torrente sanguíneo. Por último, algunos procedimientos diagnósticos o terapéuticos que impliquen punciones cutáneas y/o venosas también supondrán un riesgo de infección.⁴

Alteración de las inmunidades celular y humoral

El sistema inmune adaptativo está compuesto por poblaciones de células B y T responsables de regular la respuesta del huésped mediada por células y humorales. Este brazo del sistema inmune también se ve alterado cuantitativa y cualitativamente por malignidad y su tratamiento. Las disminuciones en las células B productoras de anticuerpos y las células plasmáticas durante el transcurso de la terapia dan como resultado una síntesis deficiente de inmunoglobulinas e

hipogammaglobulinemia. Esto resulta en una mayor susceptibilidad a la infección por bacterias, hongos y virus.

Las bacterias encapsuladas *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B y *Neisseria meningitidis* son organismos bacterianos que pueden causar una infección importante en pacientes con una inmunidad deteriorada. Algunos regímenes terapéuticos se dirigen preferentemente a las células T, lo que perjudica la respuesta inmune celular y aumenta el riesgo de infección bacteriana de replicación fúngica, viral o intracelular.

La función de las células T también se ve afectada por los corticosteroides, la radiación y la recepción de fuentes de células madre con células T mermadas para el trasplante de médula ósea. Algunos pacientes pueden tener déficits prolongados en la función de las células T.

Otros sistemas de órganos afectados por el cáncer o su tratamiento contribuyen aún más a la alteración de las defensas del huésped. Por ejemplo, la esplenectomía puede ser parte del plan de tratamiento para algunos tumores malignos, en esos casos la asplenia física o funcional aumenta el riesgo de sepsis fulminante debido a las bacterias encapsuladas.⁵

TABLA 1. Relación entre defectos específicos de las defensas del huésped, infecciones y microorganismos causales

Defecto en las defensas	Microorganismos	Enfermedades causales
Alteración en la función de los anticuerpos	<i>Neumococos</i> <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B Meningococo Enterovirus	Neoplasias de células B Hipogammaglobulinemia congénita y adquirida SIDA
Defectos en el complemento	<i>Neumococo</i> <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B <i>Neisseria</i> sp	Estados de hipocomplementemia congénitos y adquiridos
Alteración en la inmunidad celular	Micobacterias <i>Lysteria monocitogenes</i> <i>Nocardia asteroides</i> Hongos: (incluyendo <i>Pneumocystis carinii</i>) <i>Toxoplasma gondii</i> Virus: <i>herpes simple</i> , <i>Varicella zoster</i> , citomegalovirus y Epstein-Barr	Linfomas Terapia prolongada con corticoides Defectos congénitos

Disminución de la cifra y función de los leucocitos polimorfonucleares

La siguiente línea de defensa en el sistema inmune innato incluye células fagocíticas como neutrófilos, monocitos circulantes y macrófagos tisulares. Estas células fagocitan y destruyen los patógenos a través de mecanismos oxidativos y no oxidativos y ayudan a regular la respuesta inmune a través de la liberación de citoquinas. La quimioterapia tiene efectos cuantitativos y

cualitativos sobre estas células. Los agentes citotóxicos disminuyen el número de neutrófilos circulantes y monocitos. El riesgo infeccioso aumenta directamente con lo siguiente: severidad de neutropenia, tasa de disminución de ANC (tasa de caída rápida impone un mayor riesgo que la neutropenia crónica o anemia aplásica) y la duración de la neutropenia. Además de los cambios cuantitativos asociados con la terapia, también ocurren cambios funcionales en las células fagocíticas. Los neutrófilos de pacientes con leucemia o linfoma pueden tener capacidad de respuesta quimioatrayente disminuida, muerte bactericida y producción de superóxido. Además, el tratamiento concomitante con corticosteroides reduce los mecanismos de destrucción oxidativa y no oxidativa de las células del huésped. El resultado de estas alteraciones cuantitativas y funcionales de las células fagocíticas es la incapacidad del sistema inmunitario para responder adecuadamente a la invasión de patógenos bacterianos y fúngicos.⁵

Los granulocitos suponen la mayor defensa del organismo contra las infecciones por bacterias (grampositivas y gramnegativas) y hongos invasivos (*Candida* y *Aspergillus*). Una disminución en su número y/o función dará como resultado un incremento severo del riesgo de infecciones por estos gérmenes.

Por último, la función de los neutrófilos puede verse también afectada, tanto por el proceso oncológico (especialmente, las leucemias agudas) como por el tratamiento antineoplásico, lo que condiciona un aumento de las infecciones oportunistas en estos pacientes.⁴

Malnutrición

La malnutrición se ha asociado a alteraciones de la función fagocítica, disminución de la movilidad de los macrófagos y disminución de la función de los linfocitos T y B.

INFECCIONES EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO CON CÁNCER

Definición de fiebre y neutropenia

La presencia de neutropenia constituye uno de los principales factores de riesgo de infección en los pacientes con cáncer. En la mayoría de las ocasiones la neutropenia es consecuencia de la iatrogenia provocada por los tratamientos oncológicos.

Anteriormente la neutropenia se definía como un valor absoluto de neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$, o bien se considerarán también pacientes neutropénicos aquellos con un recuento de neutrófilos inferior a $1.000/\text{mm}^3$, en los que se espera una rápida caída de estos valores.⁴

Actualmente la neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) <1500 cél/microL. El ANC se calcula con la siguiente fórmula:

ANC = conteo total de glóbulos blancos (células / microL) x (porcentaje de neutrófilos + bandas porcentuales) ÷ 100

Reconocer que la definición de un ANC normal varía con la edad y la raza es importante.

El límite inferior de la normalidad para el ANC en los bebés de entre dos semanas y seis meses de edad es menor que el del niño mayor (1000 / microL frente a 1500 / microL).

El grado de neutropenia se clasifica de la siguiente manera:

- Leve: ANC 1000 a 1500 / microL
- Moderado: ANC 500 a 1000 / microL
- Grave: ANC <500 / microL.

La mayoría de los estudios que evalúan la importancia del grado de neutropenia sobre el riesgo de infección han sido en pacientes con cáncer, en quienes se vuelve aparente un mayor riesgo de infección a un ANC <1000 / microL, es mayor a <500 / microL, y mayor a <100 / microL.⁶

La fiebre en un paciente neutropénico se define como una única determinación superior a 38,3°C, o una temperatura mantenida de 38°C durante más de una hora.⁴

La fiebre a menudo es el único signo de infección oculta en el huésped neutropénico. Sin embargo, este signo puede estar ausente en algunos pacientes infectados que en cambio pueden encontrarse hipotérmicos, hipotensivos, apáticos o confundidos. Por lo tanto, la infección debe considerarse y tratarse empíricamente si hay signos de deterioro clínico en un niño neutropénico, independientemente de la temperatura registrada. De manera similar, los niños infectados que reciben glucocorticoides pueden presentar una elevación de la temperatura más baja y/o intermitente o pueden estar afebriles.⁶

FACTORES PREDISPONENTES DE INFECCIÓN EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO FEBRIL

En el análisis de los factores de riesgo de infección en un paciente neutropénico, no sólo es importante la intensidad de la neutropenia, sino también su duración. En neutropenias profundas (<100 neutrófilos), el riesgo de aparición de infecciones severas aumenta si la duración de la misma es superior a 7-10 días.⁴

Clasificación de acuerdo al riesgo

Los pacientes con fiebre y neutropenia se pueden dividir en categorías de alto y bajo riesgo según los signos y síntomas, los recuentos, el cáncer subyacente, el tipo de terapia y la duración anticipada de la neutropenia, y las comorbilidades médicas. Sin embargo, no existe una estratificación de riesgo acordada actualmente específicamente para niños.⁶

Bajo riesgo:

- Se espera que la neutropenia se resuelva en siete días
- Función hepática y renal estable y conservada.
- Sin comorbilidades asociadas⁶

TABLA 2. Factores que definen la situación de bajo riesgo en el niño neutropénico con fiebre

-
- Edad mayor de un año
 - Episodio extranosocomial
 - Fiebre menor de 39°C
 - Recuento de monocitos mayor de 100 mm³
 - Recuento de neutrófilos mayor de 100 mm³
 - Ausencia de foco clínico de riesgo: neumonía, celulitis perianal, gingivitis necrotizante, mucositis severa, enteritis, sepsis, SDRA
 - Ausencia de comorbilidad asociada: insuficiencia renal, insuficiencia hepática, sangrado incoercible, trastornos metabólicos refractarios al tratamiento
 - Enfermedad de base controlada
 - Expectativa de neutropenia menor a 7 días
 - PCR cuantitativa menor o igual a 90 mg/dl
 - Presencia de hemocultivos negativos
-

Alto riesgo: Los pacientes de alto riesgo tienen un mayor riesgo de infección grave. Los pacientes con cualquiera de los siguientes deben considerarse de alto riesgo:

- Se espera que la neutropenia (ANC <500 células / microL) dure > 7 días. Aunque las directrices de 2010 de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas (IDSA) definen a los pacientes como de alto riesgo si tienen neutropenia profunda (ANC ≤100 células / microL) que se prevee que dure > 7 días, hemos optado por definir el riesgo alto como neutropenia (ANC <500 células / microL) anticipándose que dure más de > 7 días.
- Evidencia de insuficiencia hepática (niveles de aminotransferasas > 5 veces los valores normales) o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 ml / min)
- Problemas médicos comórbidos que incluyen, entre otros:

1. Inestabilidad hemodinámica
2. Mucositis oral o gastrointestinal con intolerancia a vía oral o con diarrea.
3. Síntomas gastrointestinales, que incluyen dolor abdominal, náuseas, vómitos o diarrea
4. Cambios en el estado neurológico de nueva aparición
5. Infección del catéter intravascular (especialmente infección del túnel del catéter)
6. Nuevo infiltrado pulmonar o hipoxemia o enfermedad pulmonar crónica subyacente
7. Pacientes con leucemia linfoblástica aguda infantil, leucemia mieloide aguda o dentro de los 30 días posteriores al trasplante de células madre hematopoyéticas.⁶

Existe un gran número de trabajos que han intentado identificar factores de bajo riesgo de desarrollo de complicaciones infecciosas severas en los pacientes con fiebre y neutropenias (FN)⁴.

Etiología de las infecciones en el paciente neutropénico

Frecuentemente, en los pacientes neutropénicos con cáncer, la única evidencia de infección es la bacteriemia, que puede ser documentada en el 25% de los mismos, siendo este porcentaje inferior al 10% en el grupo de pacientes con NF clasificados como de “bajo riesgo”. Aproximadamente el 80% de las infecciones documentadas son debidas a gérmenes de la flora endógena del paciente

La gran mayoría de las infecciones documentadas en el paciente neutropénico van a ser debidas a bacterias, especialmente del tipo de cocos grampositivos y bacilos gramnegativos. Los agentes causales de las infecciones han ido variando con los años.

En la década de los 1970, la mayoría de las infecciones eran debidas, predominantemente, a bacilos gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* y *Escherichia coli*) y, en menor medida, a cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus* y especies de estreptococos).

Sin embargo, en los años 1980 se observó una progresiva inversión de estos gérmenes, pasando a ser los cocos grampositivos la causa predominante de los episodios infecciosos, y apareciendo como agentes causales gérmenes hasta entonces considerados como no infecciosos (*Staphylococcus epidermidis*, especies de *Corynebacterium*).

Este cambio en los patrones de infección se ha correlacionado con el incremento en la utilización de catéteres venosos permanentes (Hickman-Broviac, Portacaths...), con la mucositis asociada a quimioterapia o a infecciones víricas, con la antibiototerapia empírica con acción anti-*Pseudomonas*

Las infecciones por bacterias anaerobias son infrecuentes en el paciente NF, por lo que el tratamiento específico frente a anaerobios debería ser sólo indicado si hay evidencia de mucositis

necrotizante, absceso sinusal o periodontal, infección pélvica o intraabdominal, tiflitis o bacteriemia por anaerobios.

Las infecciones por hongos en los pacientes neutropénicos generalmente se observan como infección secundaria, en situaciones de neutropenias prolongadas y tratamiento antibiótico asociado, así como en pacientes en tratamiento prolongado con esteroides y/u otros inmunosupresores.

ABORDAJE DE FIEBRE Y NEUTROPENIA

La evaluación inicial de un paciente con NF requiere la realización de una historia clínica detallada y un examen físico completo y metódico. Se deben explorar cuidadosamente la piel, los pulmones, el abdomen, la región perianal, la cavidad oral, los puntos de inserción y el trayecto de la vía venosa, así como las posibles heridas quirúrgicas. Reevaluación de síntomas y de la exploración clínica debe realizarse diariamente. ⁴

Los estudios de laboratorio deben incluir la realización de un hemograma completo, con recuento y fórmula leucocitaria, bioquímica sanguínea, transaminasas, bilirrubina, glucosa, creatinina y urea.

Se deben recoger un mínimo de dos hemocultivos y, en caso de que el paciente sea portador de varios accesos venosos, deberá recogerse un hemocultivo de cada uno de ellos, así como uno de sangre periférica. Es aconsejable efectuar un urocultivo.

La realización de una punción lumbar sólo debe hacerse si existen síntomas y/o signos clínicos que sugieran la existencia de infección del sistema nervioso central. También debe efectuarse una recogida de muestras para cultivo de todos aquellos focos clínicamente sospechosos.

Aunque es debatida la utilidad de efectuar una radiografía de tórax en un paciente NF asintomático, ésta debe ser realizada en todos los pacientes, para tener una base de comparación con exploraciones posteriores. ⁴

Se deben obtener estudios adicionales solo según lo indicado clínicamente:

- Radiografías de tórax en niños con signos y síntomas respiratorios. Una Rx de tórax que es negativo para los infiltrados debe interpretarse con precaución porque los infiltrados pueden aparecer con retraso o solo cuando los recuentos de neutrófilos se están recuperando.
- Imágenes abdominales (radiografías o tomografía computarizada) y / o ecografía en niños con signos y síntomas abdominales, particularmente dolor abdominal sospechándose en colitis neutropénica.

- Punción lumbar cuando el paciente presenta alteración del estado mental o signos meníngeos; la transfusión de plaquetas puede ser necesaria antes de la punción lumbar en pacientes con trombocitopenia.
- El ensayo de la toxina C. difficile debe realizarse en pacientes con diarrea. Aunque generalmente de valor limitado, se debe considerar el cultivo de heces, heces para partículas virales, óvulos, parásitos y cultivos virales si la presentación clínica es sugestiva de infección.
- Toma de cultivos y tinción de Gram de drenaje de cualquier sitio con drenaje.
- Aspiración y/o biopsia en niños con lesiones cutáneas y de tejidos blandos que deben enviarse para tinción microbiana, cultivo, histología y citología⁶

Manejo de fiebre y neutropenia

El conocimiento del tipo y frecuencia de los microorganismos responsables de bacteriemia y su perfil de susceptibilidad antimicrobiana en cada centro hospitalario es importante para establecer el tratamiento empírico más adecuado.³

Sin embargo, persisten como patógenos relevantes las bacterias Gram-negativas y los hongos. *Candida parapsilosis* es el principal agente micótico recuperado en infecciones asociadas a catéter y afecta principalmente a pacientes con neutropenia de mayor duración. Dentro de los patógenos Gram-negativos más frecuentemente aislados se encuentran *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*. Otros agentes que se recuperan con menor frecuencia, como el complejo *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter* spp., pueden producir en algunas ocasiones choque séptico. Dado el uso frecuente de antimicrobianos en este grupo de pacientes, se ha observado también un incremento en el espectro de resistencia que exhiben los microorganismos implicados, lo que puede conducir a errores en la instauración de un tratamiento y consiguientes fallas terapéuticas.

En Latinoamérica, la prevalencia de microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido oscila, según los países, entre 5 y 32% para *E. coli* y entre 26% y 73% para *K. pneumoniae*. Los datos publicados por el comité de resistencia a antibacterianos de la Asociación Panamericana de Infectología (API) para el período 2003-2004 fueron del 2-18% para *E. coli* y del 20- 57% para *K. pneumoniae*.⁷

Table 1				
Potential infectious etiologies in febrile neutropenic children				
Bacterial				
Gram-Positive	Gram-Negative	Viral	Fungal	Other
<i>Staphylococcus spp</i>	<i>Escherichia coli</i>	Herpes simplex	<i>Candida spp</i>	<i>Pneumocystis jiroveci</i>
<i>Streptococcus spp</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Varicella-zoster	<i>Aspergillus spp</i>	Protozoa
<i>Enterococcus spp</i>	<i>Klebsiella spp,</i>	Respiratory syncytial virus	<i>Zygomycetes</i>	Chemotherapy-related fever
<i>Corynebacterium spp</i>	<i>Enterobacter spp</i>	Influenza A and B	<i>Fusarium spp</i>	
<i>Bacillus spp</i>	Anaerobes	Parainfluenza	<i>Scedosporium spp</i>	
<i>Clostridium spp</i>		Adenovirus	<i>Cryptococcus neoformans</i>	
		Rotavirus		
		Enterovirus		
		Cytomegalovirus		
		Epstein-Barr		
		Human herpes virus 6		
		BK virus		
		JC virus		

De acuerdo a “Guidelines for Management of Children With Fever and Neutropenia” la primera recomendación es que las instituciones adopten un esquema de estratificación de riesgo validado para identificar a los niños con fiebre y neutropenia de bajo riesgo. Estos tomando en consideración diferentes factores: enfermedad subyacente, quimioterapia, grado de enfermedad, hallazgos de laboratorio y otros.

Se debe lograr un equilibrio entre el aumento de la detección de bacteriemia, el dolor y la posible introducción de contaminantes asociados con la venopunción periférica.

La toma de decisiones con antibióticos es crítica en la gestión inicial de los pacientes con fiebre y neutropenia, además de que existe una variabilidad significativa entre los centros en los regímenes de antibióticos empíricos que se utilizan⁸

Las estrategias para pacientes ambulatorios pueden ser ampliamente divididas en aquellas en las que los pacientes son ingresados por un período de hospitalización seguido de alta temprana, o aquellas en las que los pacientes son dados de alta en el hogar el mismo día después de una breve evaluación inicial sin hospitalización.

El tratamiento ambulatorio de fiebre y neutropenia, ya sea una alta temprana o una gestión completamente ambulatoria, es atractivo por una serie de razones, incluyendo un ahorro de costos considerable, ya que la mayor carga financiera de la gestión convencional de fiebre y neutropenia es el costo de la atención hospitalaria y lo más importante el menor riesgo de infección relacionada con la salud y como consecuencia complicaciones como bacteriemia.⁹

El objetivo de la terapia antibiótica empírica es cubrir los patógenos más probables, como los bacilos Gram-negativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, y los estreptococos del grupo *Viridans* en pacientes con fiebre y neutropenia de alto riesgo.

Citando pruebas de alta calidad, la directriz recomienda encarecidamente que la monoterapia con un β -lactámico anti-pseudomonal o un carbapenémico se use para la terapia empírica en niños de alto riesgo con fiebre y neutropenia; la adición empírica de un segundo agente contra Gram-negativos o un glucopéptido debe limitarse a pacientes inestables, aquellos con un riesgo aumentado de organismos resistentes o en centros con altas tasas de patógenos resistentes.⁸

Entre las asociaciones para el tratamiento empírico combinado encontramos:

1. Cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima) + aminoglucósido (amikacina).
2. Otros Betalactámicos anti-Pseudomonas (piperacilina-tazobactam) + aminoglucósido (amikacina).
1 ó 2 + vancomicina.
3. Betalactámico anti-Pseudomonas (piperacilina-tazobactam) + cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima) para obviar la toxicidad del aminoglucósido.
4. Meropenem + vancomicina

La utilización de la vancomicina en la pauta antibiótica empírica inicial debería considerarse en pacientes con signos clínicos de sepsis, con mucositis grave (grado III o IV), en los que se objetiven lesiones clínicas sugerentes de infección del catéter o de la piel, y en aquellos con historia de infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente.¹⁰

Después de que los antibióticos empíricos han sido seleccionados y las pruebas preliminares de diagnóstico se han realizado, se necesita evaluar con frecuencia el plan de tratamiento.

La importancia de tener el aislamiento microbiológico reside en que se puede ofrecer una terapia antimicrobiana dirigida, disminuyendo costos, efectos adversos y la aparición de resistencias bacterianas.¹¹

Los antibióticos deben ser detenidos después de 48 horas de hemocultivos negativos en todos los pacientes con fiebre y neutropenia que han estado afebriles durante al menos 24 horas y tienen signos de recuperación de la médula ósea. No hay una definición establecida para la

recuperación de la médula ósea, pero los autores sugieren un recuento absoluto de neutrófilos 100/ μ L después del nadir de los neutrófilos.

El riesgo de enfermedad fúngica invasiva (IFI) se basa en gran medida en la malignidad subyacente del paciente, el grado de inmunosupresión o el tipo de trasplante de células hematopoyéticas. Además, los factores que pueden significar un mayor riesgo de IFI incluyen neutropenia prolongada, mucositis, exposición a esteroides, presencia de una línea central y otros.⁸

De acuerdo a un meta-análisis realizado acerca del uso empírico de antifúngico ante pacientes con fiebre y neutropenia se encontró como principal hallazgo que la terapia antimicótica empírica, aunque universalmente practicada, no reduce significativamente la mortalidad por todas las causas. Una reducción estadísticamente significativa de las IFI se basa en un pequeño número de eventos y los datos se derivan principalmente de los estudios realizados hace 10-20 años, antes de la aparición de una potente profilaxis antimicótica y utilizando anticuados criterios de diagnóstico para las IFI. Las directrices actuales recomiendan el tratamiento antimicótico empírico solo ante presencia de fiebre persistente y la neutropenia.²

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los microorganismos responsables de las bacteriemias y en qué porcentaje se encuentran en pacientes pediátricos oncológicos en la población del Hospital Juárez de México?

3. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Considerando que no se cuenta con un registro adecuado de los agentes causales de bacteriemia en nuestra población, nuestro objetivo es disponer de la información con base a los datos obtenidos para determinar cuales, cuantos y en que frecuencia se encuentran los principales agentes causales de bacteriemia en pacientes con fiebre y neutropenia, atendidos en nuestro hospital y así como también comparar los resultados con estadísticas en otras instituciones a nivel nacional antes publicados, con la finalidad de evaluar una eventual modificación a las recomendaciones de tratamiento empírico inicial vigentes.

4. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

1. OBEJTIVO GENERAL:

Conocer que cuales, cuantos y en que frecuencia se identifican microorganismos causales en las bacteriemias de pacientes pediátricos oncológicos.

2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar el porcentaje en que se pueden aislar patógenos en pacientes oncológicos que presentan bacteriemia.

Determinar comorbilidades al momento del diagnóstico de fiebre y neutropenia

Determinar los factores de riesgo modificables de los no modificables

Establecer principales patógenos asociados en bacteriemia en pacientes con fiebre y neutropenia

6. TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO METODOLÓGICO

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, ambispectivo, transversal.

6.2 SEDE DEL ESTUDIO

Departamento de Infectología pediátrica en el servicio de Pediatría del Hospital Juárez de México.

6.3 RIESGOS Y CONSIDERACIONES

El estudio se considera de bajo riesgo y no amerita consentimientos informados para la realización del estudio ecográfico, así como la revisión de su expediente médico para la obtención de datos como son el resultado citológico e histopatológico.

6.4 PERIODO DEL ESTUDIO

Todos los niños y adolescentes menores de 17 años, que cuenten con diagnóstico de cáncer hematológico y tumores sólidos del Hospital Juárez de México del 1 Marzo de 2017 al 26 de febrero de 2018 que hayan ingresado o ingresen con diagnóstico de fiebre y neutropenia, o fiebre en estudio, y se sospeche bacteriemia de acuerdo a estudios de laboratorio, gabinete o cultivos.

6.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron 34 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión siendo pacientes oncológicos con diagnóstico de fiebre y neutropenia o fiebre en estudio con sospecha de bacteriemia, por número de eventos, durante el periodo referido.

6.6 CONTROL DE SESGOS

Se incluyeron pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión a fin de controlar sesgos.

6.7 ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizarán métodos descriptivos con medidas de tendencia central usando hoja Excel 2017. Así mismo se obtuvo Chi^2 y riesgo relativo.

6.8 CONFLICTOS DE INTERÉS

No se declara ningún tipo de conflicto de interés en esta investigación.

6.9 CRITERIOS DE SELECCIÓN

6.9.1 DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de ambos sexos menores de 17 años de edad.
2. Pacientes con diagnóstico oncológico realizado en Hospital Juárez de México
3. Pacientes que requirieron manejo antimicrobiano ante diagnóstico o sospecha de fiebre y neutropenia

6.9.2 DE EXCLUSIÓN

1. Expediente clínico no encontrado.
2. Expediente clínico incompleto.

6.9.3 DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes que no cuenten con diagnóstico de cáncer hematológico o por biopsia de tumores sólidos.

6.10 VARIABLES

6.10.1 INDEPENDIENTES

1. Edad
2. Sexo
3. Diagnóstico oncológico
4. Comorbilidades a su diagnóstico

6.10.2 DEPENDIENTES

1. Nadir de acuerdo a última quimioterapia
2. Tiempo de estancia intrahospitalaria por evento
3. Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y su duración
4. Choque a su ingreso y/o durante su hospitalización
5. Número de cultivos realizados por paciente por evento
6. Número de cultivos positivos
7. Complicaciones asociadas a evento de Fiebre y Neutropenia
8. Defunción en evento de Fiebre y Neutropenia
9. Defunción 90 días posteriores a evento de Fiebre y Neutropenia

7. MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo, ambispectivo y transversal de pacientes ingresados al servicio de Pediatría del Hospital Juárez de México, a quienes se le diagnosticó fiebre y neutropenia mediante signos y síntomas así como estudios de laboratorio o microbiológicos donde se sospechaba bacteriemia del 1 Marzo del 2017 al 26 de Febrero del 2018. Se revisaron 39 expedientes. De los cuales se excluyeron 5 que no cumplieron con los criterios de inclusión.

8. RESULTADOS

De un total de 34 pacientes que se incluyeron el 61.7% fueron del sexo femenino y 38.2% sexo masculino, el 17.6% se trataron de tumores sólidos y el 82.3% hematológicos, la edad promedio fue de 10 años siendo el mayor de 17 y el menor de 2 años.

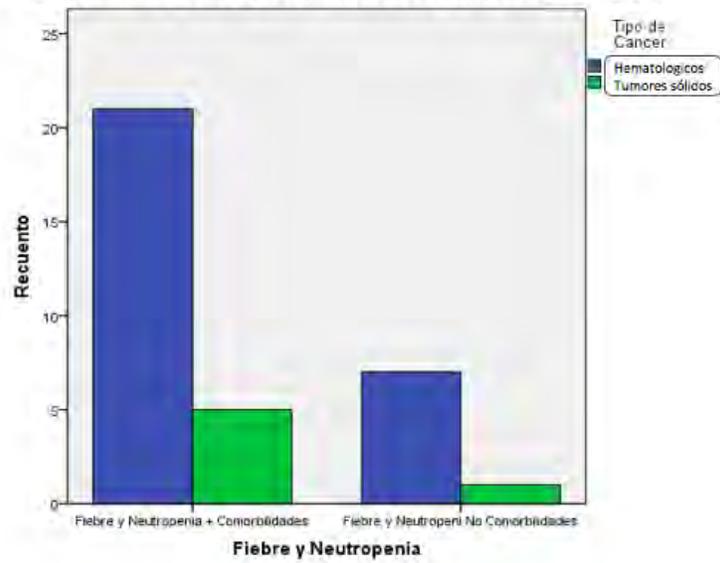
Del total de pacientes se registraron 48 eventos de fiebre y neutropenia, con un periodo de estancia hospitalaria promedio de 15 días, el 20.8% cursaron con choque séptico al ingreso o durante su hospitalización, el 27% requirieron manejo en UTIP, el 33.3% cursó con algún tipo de complicación siendo con mayor frecuencia en un 10.4% colitis neutropénica.

Al realizarse una prueba de Chi² se observó que son independientes las variables de prueba dado que $p= 0.662$ y es mayor al nivel de significancia de $p < 0.05$ por lo que se acepta la hipótesis nula, por lo tanto no hay razón suficiente para creer hasta con un 95% de confianza que hay una relación de dependencia entre la fiebre y Neutropenia con presencia de comorbilidades v.s. tipos de cáncer (hematológicos y tumores sólidos); en cuanto al riesgo relativo dado que R.R. = 0.923 aprox. 1 no hay asociación entre el factor de riesgo (Infecciones secundarias) y el evento.

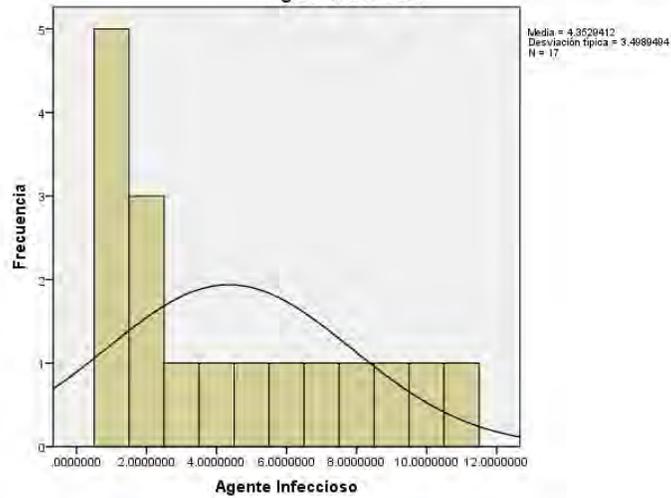
			Tipo de Cancer		Total
			Hematológico	Tumores sólidos	
Fiebre y Neutropenia	Fiebre y Neutropenia + Comorbilidades	Recuento	21	5	26
		Frecuencia esperada	21.4	4.6	26.0
		% dentro de Tipo de Cancer	0.8	0.8	0.8
	Fiebre y Neutropenia No Comorbilidades	Recuento	7	1	8
		Frecuencia esperada	6.6	1.4	8.0
		% dentro de Tipo de Cancer	0.3	0.2	0.2
Total		Recuento	28	6	34
		Frecuencia esperada	28.0	6.0	34.0
		% dentro de Tipo de Cancer	1.0	1.0	1.0

Pruebas de chi-cuadrado					
	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	0.191	1	0.662		
Corrección por continuidad ^b	0.000	1	1.000		
Razón de verosimilitudes	0.203	1	0.652		
Estadístico exacto de Fisher				1.000	0.562
Asociación lineal por lineal	0.185	1	0.667		
N de casos válidos	34				

Relación entre fiebre y neutropenia con o sin comorbilidades

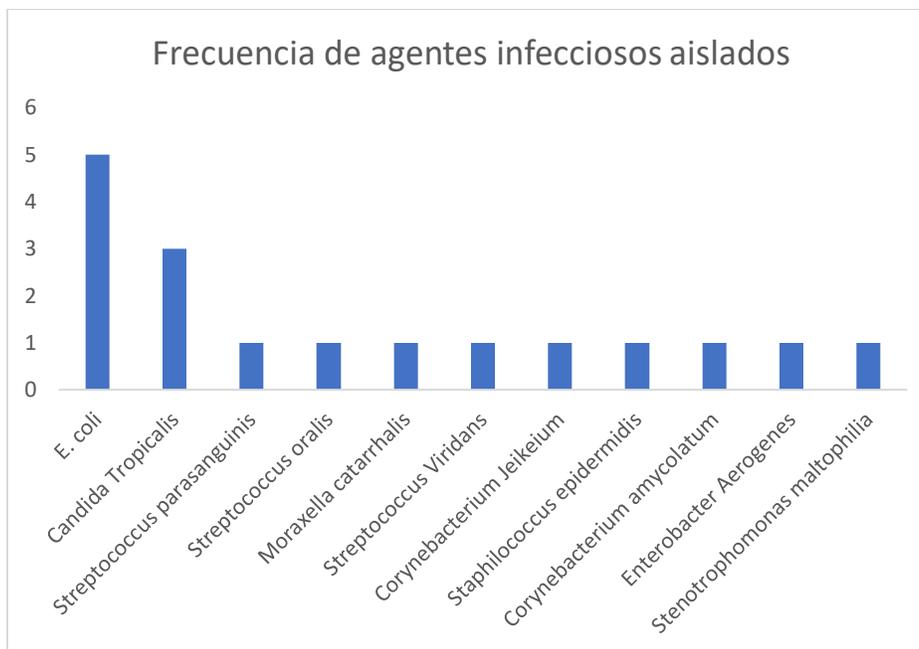


Agente Infeccioso



Por otro lado se observó que las infecciones ocasionadas por E. coli por lo que mostró la frecuencia mas alta representan un 29.4% de los cuales el 100% fue sensible tanto Amikacina como Ceftazidima, seguida por infecciones con C. Tropicalis con un 17.6 % del total de las infecciones.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
E. coli	5	29.4	29.4	29.4
Candida Tropicalis	3	17.6	17.6	47.1
Streptococcus parasanguinis	1	5.9	5.9	52.9
Streptococcus oralis	1	5.9	5.9	58.8
Moraxella catarrhalis	1	5.9	5.9	64.7
Streptococcus Viridans	1	5.9	5.9	70.6
Corynebacterium jeikeium	1	5.9	5.9	76.5
Staphilococcus epidermidis	1	5.9	5.9	82.4
Corynebacterium amycolatum	1	5.9	5.9	88.2
Enterobacter aerogenes	1	5.9	5.9	94.1
Stenotrophomonas maltophilia	1	5.9	5.9	100.0
Total	17	100.0	100.0	



Sin embargo dado que no mostraron ningún riesgo relativo aparente, las causas de defunciones y comorbilidades fueron debidas a las complicaciones generadas por múltiples factores, independientemente de la documentación de bacteriemia por un agente causal en particular.

9. DISCUSIÓN

Las infecciones representan la principal causa de morbimortalidad en niños con cáncer. La neutropenia es el factor predisponente más importante, se ha demostrado que la duración de la neutropenia y la severidad de la misma determina la gravedad de la infección.

El uso de quimioterapia más intensiva ha mejorado la supervivencia de los niños con cáncer. Sin embargo, esto se asocia a neutropenia intensa y mantenida, aumentando el riesgo de infecciones graves como bacteriemias e infecciones fúngicas.

De acuerdo a otras literaturas internacionales la distribución de los agentes muestra que la mayor frecuencia está dada por SCN, Streptococcus grupo viridans, S. aureus, E. coli, Klebsiella sp y Enterobacter sp, dando cuenta de casi 84% de los microorganismos aislados.

En Latinoamérica, la prevalencia de microorganismos productores de betalactamasas de espectro extendido oscila, según los países, entre 5 y 32% para E. coli y entre 26% y 73% para K. pneumoniae. Mostrando en este estudio la correlación que existe con E. Coli encontrándose en mayor porcentaje de agentes aislados.

De un total de 49 cultivos dentro de los que se incluyen hemocultivos seriados central y periférico, coprocultivo, urocultivo, cultivo de LCR y de expectoración solo el 22.4% fueron positivos aislando 11 microorganismos causales de bacteriemia, de los cuales 4 cursaron con evolución tórpida durante toda su hospitalización y fallecieron. Encontrándose en 1 paciente enfermedad fúngica invasora, secundaria a Candida tropicalis siendo la causa de su defunción una micosis multisistémica.

Ya que se trató de un estudio retrospectivo, no se contaron con ciertas variables que podrían influir en los resultados de recuperación microbiológica de los hemocultivos, ya que no se contaba con las características de las tomas de los hemocultivos (técnica y cantidad de mililitros de sangre requeridos), el tiempo en el que se realizaban de acuerdo a la evento febril y al tiempo de ingreso, así como la administración previa o no de antimicrobianos.

No se analizaron otros factores de riesgo, conocidos para bacteriemia como colocación de accesos venosos centrales ya que no se cuenta con un registro de los mismos de forma independiente a las hojas de enfermería.

Otro factor importante que no se logró analizar de forma adecuada fue la identificación de focos infecciosos ya que no se contaba con información en las notas de evolución.

Por lo que independientemente de encontrarse o no con presencia de bacteriemia, se dio manejo empírico de forma inicial y posteriormente de acuerdo a la evolución y a manifestaciones clínicas se fue redireccionando el tratamiento, sin embargo por factores externos, condiciones clínicas del paciente, comorbilidades a su ingreso así como complicaciones durante su evento, no se logró tener un impacto significativo en cuanto a morbi-mortalidad.

10. CONCLUSIÓN

El conocer los aislamientos de las bacterias en los hemocultivos de nuestros niños nos ayuda a conocer la ecología local de nuestro nosocomio, así como las estrategias de abordaje y tratamiento antimicrobiano. Que podrían impactar en la evolución y morbi-mortalidad de nuestros pacientes.

Dentro de nuestro estudio no se contaron con los archivos necesarios para aumentar la muestra de nuestro estudio, ya que los expedientes incompletos tuvieron que ser excluidos del mismo.

Otra limitante que encontramos fue que la información no se encuentra recabada en los expedientes, extendiendo el tiempo de búsqueda de la base de datos. Y al no encontrarse descrito el probable foco infeccioso no se pudo relacionar con los aislamientos, el manejo antimicrobiano y el tiempo de estancia intrahospitalaria; así como la relación entre la fase de quimioterapia y los eventos de fiebre y neutropenia.

Este tipo de estudio refleja la microbiología en los últimos años, sin embargo debido a la creciente resistencia bacteriana a nivel mundial por el uso y abuso de antimicrobianos, es necesario que se continúe con la vigilancia de los aislamientos bacterianos, así como de su sensibilidad, ya que podrían en algún momento dejar de ser efectivos los antibióticos que utilizamos como primera línea para el tratamiento de fiebre y neutropenia.

Aunque nuestro porcentaje de recuperación microbiológica fue bajo en comparación a estudios internacionales, sin embargo documentamos que en el 100% de los eventos se tomaron al menos 2 hemocultivos en donde encontramos que la causa principal siguen siendo bacilos gram negativos.

11. BIBLIOGRAFÍA

¹ Casellas JM, Nannini E, Radice M, Cocconi E, Lejona S, Borda N, et al. Estudio de un brote debido a aislados de *Klebsiella pneumoniae* productores de β -lactamasas de espectro extendido en un centro asistencial de Rosario- Argentina. *Rev Panam Infectol* 2005; 7: 21-7.

² Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis Goldberg, Elad et al. *European Journal of Cancer*, Volume 44 , Issue 15 , 2192 – 2203.

³ CORTEZ, Daniela et al. Bacteriemia en pacientes oncológicos: Experiencia en un hospital pediátrico. *Rev. chil. infectol.* [online]. 2012, vol.29, n.2 [citado 2017-09-19], pp.164-168.

⁴ REV ESP PEDIATR 2013; 69(3): 140-154

⁵ FEVER AND NEUTROPENIA IN PEDIATRICS PATIENTS WITH CANCER Impact Factor: 0.78 · DOI: 10.1016/j.emc.2009.04.007 · Source: PubMed

⁶Nabil M Ahmed, Debra L Palazzi, MD, MEd Risk of infection in children with fever and non-chemotherapy-induced neutropenia UpTo Date 2014

⁷ Prevalencia de microorganismos causantes de bacteriemias y fungemias en pacientes oncológicos pediátricos. Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos M. L. CHEGUIRIÁN¹ *, L. R. CARVAJAL¹, E. M. LEDESMA¹, M. C. ENRICO¹ , A. L. REALE¹ , C. CULASSO¹ , L. BERTONI, *Revista Argentina de Microbiología* (2008) 40: 111-115.

⁸Kevin J. Downes, Theoklis E. Zaoutis, Samir S. Shah; Guidelines for Management of Children With Fever and Neutropenia, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, Volume 2, Issue 3, 1 September 2013, Pages 281–285, <https://doi.org/10.1093/jpids/pit035>

⁹TeuffelO, EthierMC, AlibhaiSM, et al. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22:2358–65.

¹⁰Infecciones en el paciente oncológico, M.S. Maldonado Regalado Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. Universidad de Alcalá REV ESP PEDIATR 2013; 69(3): 140-154

¹¹Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 2561-8.