



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

"SEGURIDAD DEL EGRESO TEMPRANO EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS CON EVENTO DE NEUTROPENIA
FEBRIL"

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A
DRA. ASIA CASTRO PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS: DRA MARTHA AVILÉS ROBLES

Ciudad de México, Febrero 2020





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.

HOJA DE FIRMAS

**DR SARBELIO MORENO ESPINOZA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**



DIRECTOR DE TESIS

**DRA. MARTHA AVILÉS ROBLES
JEFE DE SERVICIO INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA**

1. DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis padres Fabiola, Manuel y Pedro quienes con su apoyo incondicional me impulsaron a nunca abandonar mis sueños.

A mis hermanos María y Santiago que con su alegría y ocurrencias me alegraron siempre.

A mis maestros quienes nunca desistieron al enseñarme a pesar de la gran cantidad de trabajo.

A la Doctora Martha Avilés quien con paciencia revisó este trabajo. Doctora es un ejemplo para seguir. A mi compañero de residencia, pero sobre todo gran amigo Miguel Minero con quien compartí muchas tardes revisando la base de datos, sin ti amigo y sin todas esas risas, esto no hubiera sido posible.

Para ellos es esta dedicatoria de tesis, pues es a ellos a quienes se las debo por su apoyo incondicional.

ÍNDICE

1. Resumen	5
2. Introducción.....	7
3. Antecedentes.....	9
4. Marco Teórico.....	11
5. Planteamiento del problema.....	17
6. Pregunta de investigación	17
7. Justificación.....	18
8. Objetivo.....	19
9. Hipótesis	19
10. Material y métodos.....	20
11. Definición operativa de las variables	21
12. Análisis estadístico	24
13. Consideraciones éticas.....	25
14. Resultados.....	26
15. Discusión	31
16. Conclusiones.....	33
17. Limitaciones	34
18. Bibliografía	35

1. RESUMEN

Introducción: El cáncer infantil es la principal causa de muerte por enfermedad en México entre los 5 y 14 años. Las infecciones son la principal causa de morbilidad y mortalidad de pacientes pediátricos con cáncer. Los pacientes con fiebre y neutropenia (FN) constituyen una urgencia infectológica, el tratamiento de estos pacientes debe ser agresivo, debido al alto riesgo de bacteriemia y muerte; es por lo que la práctica estándar es iniciar antibióticos intravenosos si la cuenta absoluta de neutrófilos (RAN) es menor a 500 cel/mm³.

Es aceptado que el manejo inicial es la hospitalización y antibioticoterapia de amplio espectro intravenoso mientras se descarta una infección bacteriana invasiva, sin embargo, en las últimas décadas se han propuesto diferentes estrategias para acortar el tiempo de antibioticoterapia intravenosa.

Objetivos: Evaluar la seguridad del egreso hospitalario con neutropenia en pacientes pediátricos oncológicos con neutropenia febril. Describir el desenlace, la mortalidad y la duración de la fiebre de los pacientes oncológicos con neutropenia febril y egreso con neutropenia,

Metodología: Estudio observacional, analítico, de casos y controles anidado en una cohorte prospectiva, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) de mayo 2015 a septiembre 2017 en pacientes pediátricos con cáncer y evento de neutropenia febril (NF). Los casos se definieron como pacientes con evento de NF y egreso con neutropenia (RAN <500 cel/mm³) y los controles pacientes con evento de NF y egreso sin neutropenia. Para evaluar la seguridad de egreso hospitalario temprano se analizaron los siguientes desenlaces: reinicio de fiebre, reingreso hospitalario, necesidad de reinicio de antibióticos, choque séptico y muerte. Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central. Se compararon los desenlaces de los grupos con Chi² de Pearson. Se registraron las recurrencias infecciosas y los reingresos hospitalarios a los 7 días del egreso hospitalario.

Resultados: Se analizaron 929 eventos de neutropenia febril. La distribución de los eventos infecciosos se presentó de manera similar en las neoplasias hematológicas con 50.8% y en los tumores sólidos 49.1%.

De los 929 eventos de neutropenia febril se egresaron 180 (19.3%) pacientes con recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 cel/mm³. La mayoría de los egresos con neutropenia fueron en mayores de 5 años 66.1% (119).

Diez pacientes (19.3%) reingresaron durante los 7 días siguientes al egreso, de los cuales 6 pacientes regresaron para la administración de quimioterapia y uno programado para biopsia hepática. Reingresaron tres pacientes por complicaciones infecciosas (1.6%), dos pacientes por neutropenia febril y un paciente con choque séptico.

Se observó que los pacientes con mayor edad tenían mayor riesgo de reingreso, con una media de 14.6 años (DE 4.6 años, IC 95% 7.7 - 21.6) ($p=0.01$), en comparación con la media de 7.7 años (DE 2.7 años, IC 95% 7.0, - 8.4) de los pacientes que no reingresaron. No se observó diferencia significativa entre pacientes en recaída, ($P= 0.3$), el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos ($P= 1.0$), los días de estancia intrahospitalaria previa ($P=0.5$), los días de quimioterapia previos al ingreso ($P=0.2$).

Conclusiones: En nuestra población, de pacientes pediátricos con evento de neutropenia y fiebre que son egresados antes de la recuperación de neutrófilos, el reingreso debido a procesos infecciosos es bajo, siendo de 1.6%. Los pacientes con mayor edad (promedio 14.6 años) tuvieron mayor reingreso por procesos infecciosos, en comparación con los de menor edad (7.7 años).

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer infantil es la principal causa de muerte por enfermedad en México entre los 5 y 14 años¹. Los pacientes oncológicos son susceptibles a procesos infecciosos por alteraciones inmunitarias, ya sea por las enfermedades de base o por las quimioterapias utilizadas. Las infecciones son la principal causa de morbilidad y mortalidad de pacientes pediátricos con cáncer.²

La neutropenia febril es una de las complicaciones más comunes de la terapia quimioterapéutica, esta condición se asocia con incremento en la morbilidad, hospitalizaciones, disminución en la calidad de vida, aumento en los costos institucionales y muerte.⁴

Los pacientes con fiebre y neutropenia (FN) constituyen una urgencia infectológica, el tratamiento de estos pacientes debe ser agresivo, debido al alto riesgo de bacteriemia y muerte; es por lo que la práctica estándar es iniciar antibióticos intravenosos si la cuenta absoluta de neutrófilos (RAN) es menor a 500 cel/mm³.³

Es aceptado que el manejo inicial es la hospitalización y antibioticoterapia de amplio espectro intravenoso mientras se descarta una infección bacteriana invasiva, sin embargo, en las últimas décadas se han propuesto diferentes estrategias para acortar el tiempo de antibioticoterapia intravenosa.

No existen guías sobre cuando discontinuar el manejo antibiótico si no se encontró la fuente de la infección, tampoco se sabe si los antibióticos deben ser administrados intravenosos por todo el curso del evento neutropénico. No hay “claridad” en que parámetros clínicos para determinar una recuperación adecuada para un egreso seguro a domicilio sin tratamiento antibiótico.^{5,7}

La hospitalización prolongada no es inocua, mantener a los pacientes hospitalizados hasta que la cuenta de neutrófilos recupere los expone a otras infecciones relacionadas a la salud, disminuye el bienestar psicológico, incrementa los costos hospitalarios y disminuye las camas disponibles para pacientes que necesitan cuidados más urgentes.⁶

En 2017 se actualizaron las guías del manejo de fiebre y neutropenia en niños con cáncer y pos trasplantados de células hematopoyéticas por el consenso pediátrico de neutropenia febril, donde se propusieron criterios de alta, en los cuales destacaban paciente afebril por más de 24 horas, con hemocultivos negativos por más de 48 horas y evidencia de recuperación medular. ⁸

Las guías pediátricas de fiebre y neutropenia proponen que la cuenta de neutrófilos mayor a 100 cel/mm³ como un valor razonable de recuperación medular y de seguridad para el egreso domiciliario sin antibióticos. ⁷

Existen pocos estudios en población pediátrica que evalúen la seguridad del egreso de pacientes con evento de neutropenia febril que al ser dados de alta continúan con neutrófilos menores a 500 cel/mm³.

3. ANTECEDENTES

Los niños con padecimientos oncológicos tienen alteraciones en la inmunidad, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos mieloablativos. La neutropenia febril es una emergencia infectológica y es una complicación frecuente en estos pacientes. Es aceptado que el manejo inicial es la hospitalización y antibioticoterapia de amplio espectro intravenoso mientras se descarta una infección bacteriana invasiva, sin embargo, en las últimas décadas se han propuesto diferentes estrategias para acortar el tiempo de antibioticoterapia intravenosa. Mantener a los pacientes hospitalizados hasta que la cuenta de neutrófilos recuperara los exponían a infecciones relacionadas a los cuidados de la salud y podía disminuir el bien psicosocial; se ven incrementados los costos hospitalarios y disminuye las camas disponibles para pacientes que necesitan cuidados más urgentes.^{6,10}

Desde inicio de los años noventa se han desarrollado estudios para estratificar a los pacientes de acuerdo con su riesgo de desarrollar infecciones bacterianas invasivas y mayor riesgo de complicaciones. Mullen y colaboradores en 1990 compararon 114 eventos de neutropenia febril en pacientes pediátricos de bajo riesgo durante un periodo de estudio de 13 meses, donde el 68% de la población fue egresada aun con neutropenia, el egreso hospitalario temprano en pacientes afebriles por dos días de tratamiento intravenoso y con cultivos negativos fue seguro, así mismo observaron que una cuenta en aumento de monocitos era un predictor de recuperación medular.¹⁹

En 2004 se realizó el primer ensayo clínico por Santolaya y colaboradores comparando el manejo ambulatorio contra el hospitalario con 149 eventos de neutropenia febril de bajo riesgo, se administró antibiótico intravenoso por 72 horas y si se observaba adecuada evolución se hizo el cambio a vía oral con resultados favorables en el 95% de los pacientes.²⁰

En 2013 se realizó un metaanálisis por Cochrane, donde se incluyeron 22 ensayos clínicos (3142 eventos de neutropenia febril) que comparaban tratamiento vía oral contra tratamiento intravenoso en pacientes pediátricos con neutropenia febril. Se recolectó información sobre mortalidad, falla terapéutica y eventos adversos. Se concluyó que las

tasas de mortalidad fueron similares al comparar terapéutica oral vs intravenosa, y hubo resultados comparables con tratamiento con quinolonas u otros antibióticos.²²

En la actualización de las guías de manejo de fiebre y neutropenia de la Sociedad Americana de oncología clínica en 2017, se propuso que en los pacientes de bajo riesgo se debía considerar el manejo vía oral si se puede asegurar la infraestructura para un adecuado seguimiento. En la actualidad no existe suficiente información sobre parámetros clínicos que pueden determinar recuperación medular para un egreso seguro sin manejo antibiótico. La cuenta absoluta de neutrófilos se utiliza como un marcador subrogado de recuperación medular. Se han desarrollado guías en pacientes pediátricos donde se proponen valores mayores de 100 cel/mm^3 para un egreso hospitalario seguro sin antibióticos.

En el 2017 Campbell y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en 350 episodios en pacientes pediátricos egresados sin manejo antibiótico de manera temprana. Los pacientes candidatos fueron aquellos que se mantuvieron afebriles por 24 horas y sin foco infeccioso evidente. Se realizó un análisis por subgrupos de neutrófilos totales al egreso, observando que no hubo diferencias en las tasas de readmisión y recurrencia de fiebre, tampoco hubo mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con egreso temprano. Concluyeron que un $\text{RAN} > 100 \text{ cel/mm}^3$ era un valor seguro para terminar tratamiento antibiótico y considerar egreso hospitalario.⁷

4. MARCO TEORICO

Fiebre y neutropenia

Los adelantos en el tratamiento del cáncer han logrado que la expectativa de supervivencia de estos pacientes sea mayor, incluso en algunos casos con elevadas tasas de curación. La disponibilidad de agentes quimioterapéuticos novedosos, la administración de dosis altas de fármacos antitumorales mejora en términos generales la supervivencia de estos pacientes, sin embargo, también aumentaron las complicaciones infecciosas.⁹

La neutropenia febril es una complicación frecuente de la quimioterapia como resultado de mielosupresión importante. Del 10 al 50% de los pacientes con tumores sólidos presentara un evento de neutropenia febril y en más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas.⁹

Fiebre para un evento de fiebre y neutropenia se define como una sola medida oral de la temperatura igual o mayor a 38.3°C o una temperatura igual o mayor a 38 °C sostenida por un periodo de una hora.¹⁰

Se define neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 células por mm³, o un recuento absoluto de neutrófilos que se espera disminuya a menos de 500 células por mm³ durante las próximas 48 horas. Neutropenia profunda se considera con un recuento absoluto de neutrófilos menor a 100 células por mm³.¹⁰

La fiebre a menudo es el único signo de infección oculta en el paciente neutropénico, ya que los hallazgos clínicos pueden ser deficientes por la respuesta inflamatoria atípica por la neutropenia. El tratamiento inicial de estos pacientes es empírico debido a que estudios muestran que el inicio tardío de antibioticoterapia se relaciona a mortalidad elevada. De acuerdo a la evolución clínica, el foco infeccioso identificado, el aislamiento del microorganismo involucrado y la sensibilidad y resistencia antibiótica determinara el tratamiento y la duración del mismo.¹⁰

Estratificación del riesgo

La decisión de la terapia antimicrobiana empírica inicial en el paciente con FN se basa en las estadísticas microbiológicas de cada institución, así como en la estratificación de riesgo de infección bacteriana invasiva (IBI) del episodio.⁸

En los últimos 10 a 15 años, distintos grupos de investigadores han trabajado en un enfoque terapéutico más racional y proporcional a la gravedad del episodio. Se ha intentado definir mediante parámetros objetivos, que factores predicen la probabilidad de una IBI. La categorización en grupos de riesgo ha permitido implementar estrategias de manejo selectivo más conservadoras para los episodios de bajo riesgo, suspensión de antibióticos de manera temprana y el egreso del paciente en forma temprana.¹¹

Se han propuesto diferentes modelos para la estratificación de riesgo en niños con cáncer y episodios de FN, desde los estudios llevados a cabo por las Doctora Santolaya en 2002 hasta los propuestos por el Doctor S Phillips en 2016. A pesar de los intentos por los paneles de expertos, aun no hay evidencia que recomiende el uso de una sola escala, por la variación temporal y geográfica que existe, así como las particularidades de la microbiota de los diferentes hospitales.^{11, 12 y 13}

Se debe adoptar una escala de estratificación de riesgo para IBI e incorporarla al manejo de rutina; estas escalas requieren validación local antes de ser utilizadas en cada institución.⁸

Etiología de las infecciones en el paciente neutropénico

Los microorganismos más comúnmente aislados son de tipo bacteriano hasta en un 40% y entre el 10 al 30% cursan con bacteriemia. Entre los gérmenes más frecuentemente aislados destacan los bacilos Gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*). Hoy en día resurgieron los cocos Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Streptococcus spp*) debido a los catéteres de larga estancia y al mayor daño de mucosas por esquemas quimioterapéuticos utilizados⁹. Las tasas de bacteriemia varían mucho desde el 20 al 50% dependiendo la institución y la patología maligna de base. En un estudio realizado

en nuestro país en un hospital pediátrico de tercer nivel en 2014 se reportó una tasa de bacteriemia en estos pacientes del 11%.^{2, 17}

Las infecciones virales pueden corresponder a infecciones primarias o reactivaciones. El herpes virus es el más frecuente y generalmente se relaciona con reactivación. Los virus respiratorios, tales como el rinovirus, virus sincitial respiratorio, adenovirus, influenza, parainfluenza y metapneumovirus, afecta a estos pacientes de acuerdo con la edad y las variaciones estacionales.^{9, 15}

Las infecciones fúngicas se desarrollan en el 4.6% de los pacientes, usualmente ocurren más tardíamente dentro de los eventos de fiebre y neutropenia, se deben sospechar con neutropenia prolongada y persistencia de fiebre al menos 96 horas de tratamiento empírico adecuado. Del 80% al 90% son causadas por *Candida* spp y *Aspergillus* spp; el resto son producidas por otros hongos emergentes como *Fusarium* spp y Mucorales. En los últimos años se han reportado la aparición de infecciones fúngicas emergentes resistentes a los antifúngicos de uso habitual como los azoles. Las infecciones por *Pneumocystis jirovecii* ocurren con mayor frecuencia en niños con cáncer hematológico y tumores sólidos que no reciben quimioprofilaxis rutinariamente, así como aquellos en tratamiento con dosis altas y terapias prolongadas con esteroides.^{9, 11 y 16}

Tabla 1. Agentes causales más frecuentes en Neutropenia febril

Bacterias				
Gram positivas	Gram negativas	Virus	Hongos	Parásitos
<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Herpes 1-2-6	<i>Candida</i>	<i>Cryptosporidium</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Klebsiella</i>	Citomegalovirus	<i>Aspergillus</i>	<i>Toxoplasma</i>
<i>S. pyogenes</i>	<i>Pseudomonas</i>	Virus Epstein-Barr	<i>Mucor</i>	<i>Giardia lamblia</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Serratia</i>	Virus varicela zoster	<i>P. jirovecii</i>	<i>Strongyloides</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter</i>	Hepatitis C		<i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>L. monocytogenes</i>	<i>Acinetobacter</i>	Rotavirus		
	<i>Salmonella</i>			
	<i>Haemophilus</i>			

Abordaje del evento de fiebre y neutropenia

La evaluación clínica al ingreso es de vital importancia para esclarecer tres aspectos:

1. Realizar estratificación del riesgo.
2. Detectar el posible foco infeccioso.
3. Orientar la etiología del episodio.

El interrogatorio debe ir orientado al tipo de enfermedad de base; última quimioterapia recibida y el tiempo transcurrido desde la administración de esta; infecciones previas y/o hospitalizaciones previas; antecedentes epidemiológicos de enfermedades transmisibles y profilaxis o tratamientos antimicrobianos recibidos.

El examen físico implica toma de signos vitales y un examen físico detallado. Debido a que la reacción inflamatoria esta alterada, la presencia de fiebre por sí sola es un signo de alarma.

Se debe hacer una exploración exhaustiva sobre todo en las áreas donde haya habido disrupción de la barrera de piel y mucosas, así como los puntos de inserción y el trayecto de accesos vasculares, así como posibles heridas quirúrgicas. ¹⁸

A su ingreso este tipo de pacientes deben ser sometidos a pruebas de laboratorio, donde se debe incluir un conteo de células sanguíneas completo con recuento diferencial, el recuento absoluto de neutrófilos, monocitos y plaquetas son signos predictores de riesgo de infección y muerte. Las pruebas de funcionamiento renal se deben de tomar al ingreso en pacientes con antecedentes de falla renal o en aquellos que reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos. Las pruebas de funcionamiento hepático se deberán solicitar en aquellos pacientes con compromiso sistémico o de alto riesgo. ¹¹

En cuanto a los reactantes de fase aguda como PCR, IL 8 y PCT pueden ser predictores significativos de infección bacteriana invasora y predicción precoz de sepsis.

En todos los niños con FN se recomienda tomar al menos dos hemocultivos periféricos de punciones diferentes, y una serie de hemocultivos a través de cada lumen de catéteres venosos centrales en aquellos pacientes que lo tienen. Considerar tomar

uroanálisis y urocultivo en los pacientes en los cuales se pueda obtener una muestra por chorro medio con adecuada técnica. Las radiografías de tórax con signos o síntomas respiratorios. ^{8 y 11}

Tratamiento

Durante muchos años los eventos de FN se habían manejado de forma hospitalaria con antibióticos intravenosos hasta la resolución de la neutropenia y la desaparición de la fiebre. Se debe adoptar una escala para estratificación del riesgo de infección bacteriana invasiva y validarla en cada institución donde se atiende a este tipo de pacientes.

En pacientes de alto riesgo se recomienda el uso de monoterapia con un betalactámico con acción contra *Pseudomonas* sp, cefalosporina de 4 generación o carbapenémico como terapia empírica. Reservar la adición de un segundo agente contra Gram negativos o glucopéptido para las pacientes clínicamente inestables, cuando se sospeche de una infección con microorganismos resistentes o en centros con altas tasas de patógenos resistentes.

Las modificaciones a la terapia inicial pueden considerarse en caso de que el paciente presente riesgo de infecciones por los siguientes microorganismos resistentes, sobre todo si el paciente esta inestable.

- *S. aureus* metilino resistente (MRSA): considerar agregar tempranamente vancomicina, linezolid o en ausencia de neumonía agregar daptomicina
- *Enterococcus* resistente a vancomicina (VRE): considerar agregar tempranamente de linezolid o daptomicina
- Bacilos Gram negativos productores de beta lactamasas de espectro extendido: considerar uso de carbapenémicos
- *Klebsiella pneumoniae* productora de carbapenemasas: considerar agregar colistina o tigeciclina. ²¹

La cobertura antifúngica empírica debe ser considerada en pacientes de alto riesgo con fiebre persistente después de 4-7 días de un régimen antibacteriano de amplio espectro sin evidencia de foco infeccioso que justifique la persistencia de la fiebre. ¹⁰

Tratamiento ambulatorio

En 2018 se actualizaron las guías por IDSA y ASCO para el manejo ambulatorio en pacientes adultos con fiebre y neutropenia. En estas actualizaciones se recomienda que los pacientes colonizados o con sospecha de MRSA, VRE o infección por *Stenotrophomonas maltophilia* se debe considerar tratamiento hospitalario. Pacientes con trasplante de células hematopoyéticas o en inducción para leucemias agudas no son candidatos apropiados para tratamiento ambulatorio. Los pacientes deben radicar a menos de una hora o menos de 48 km del hospital, cuidador en casa, acceso telefónico y transporte las 24 horas al día para ser elegibles para tratamiento ambulatorio.

Se debe administrar la primera dosis del tratamiento antimicrobiano en el hospital y observarse por cuatro horas. Los pacientes de bajo riesgo de complicaciones médicas y clínicamente estables se puede considerar tratamiento ambulatorio con fluoroquinolonas y amoxicilina ácido clavulánico vía oral.²¹

En paciente pediátricos con FN de bajo riesgo que no presenten compromiso del estado general se debe considerar tratamiento ambulatorio si se cuenta con una infraestructura necesaria para asegurar un monitoreo y seguimiento adecuado del paciente. Se debe considerar antibioticoterapia oral si el niño tiene adecuada tolerancia a la vía oral y se puede administrar el tratamiento con seguridad.^{10 y 8}

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neutropenia febril es la complicación infecciosa más común en pacientes pediátricos con cáncer que están recibiendo quimioterapia. Las guías iniciales para el manejo de la neutropenia febril indicaban tratamiento antibiótico empírico intravenoso hasta la resolución de la neutropenia. En los hospitales pediátricos en nuestro país hasta algunos años se seguía esta recomendación.

Existe evidencia de que la estancia intrahospitalaria prolongada se relaciona a otros procesos infecciosos asociados a los cuidados de la salud, resistencias antibióticas y utilización de gran número de recursos.

Nuevos estudios en pacientes pediátricos proponen una cuenta de neutrófilos (RAN) > de 100 cel/mm³ como un corte razonable de recuperación medular y egreso seguro a domicilio, sin embargo, estas estrategias de manejo son la excepción al manejo tradicional y no se han probado en poblaciones diversas como en los países en vías de desarrollo.

6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la seguridad del egreso hospitalario antes de la recuperación de la neutropenia en pacientes pediátricos oncológicos con un evento de neutropenia febril?

7. JUSTIFICACIÓN

El manejo intrahospitalario de los pacientes pediátricos con cáncer y eventos de neutropenia febril impacta de manera importante en las complicaciones, en el uso de recursos durante su internamiento y el tiempo de estancia intrahospitalaria.

Algunos estudios empiezan a aportar evidencia sobre la seguridad del egreso hospitalario temprano, pero no existen parámetros universales que se puedan aplicar a cualquier población pediátrica por lo que la decisión de un egreso hospitalario y suspensión empírica de antibióticos antes de la recuperación de la neutropenia continúa realizándose de forma individualizada.

En nuestro país, no existe información sobre esta estrategia de manejo en los pacientes pediátricos con evento de neutropenia febril, por lo que se requieren estudios que permitan evaluar la seguridad del egreso en estos pacientes y acortar los tiempos de hospitalización.

8. OBJETIVOS

Objetivo primario

- Evaluar la seguridad del egreso hospitalario con neutropenia en pacientes pediátricos oncológicos con neutropenia febril

Objetivos secundarios

- Describir el desenlace de los pacientes oncológicos con neutropenia febril y egreso con neutropenia
- Describir la mortalidad en los pacientes oncológicos con neutropenia febril y egreso con neutropenia
- Describir la duración de la fiebre en los pacientes oncológicos con neutropenia febril y egreso con neutropenia

9. HIPÓTESIS

El egreso hospitalario antes de la recuperación de la neutropenia en paciente pediátricos con evento de neutropenia febril no tendrá un porcentaje mayor de reingresos por eventos infecciosos, que los reportado en la literatura.

10. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, analítico, de casos y controles anidado en una cohorte prospectiva

Lugar de estudio:

Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)

Periodo de estudio

Mayo 2015 a septiembre 2017

Población de estudio

Pacientes pediátricos con cáncer y evento de neutropenia febril (NF)

Casos:

Pacientes con evento de NF y egreso con neutropenia (RAN <500 cel/mm³)

Controles:

Pacientes con evento de NF y egreso sin neutropenia

Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 1 y 18 años de ambos sexos
- Pacientes con diagnóstico oncológico de base y evento de neutropenia febril

Criterios de exclusión

- Pacientes con foco infeccioso identificado
- Pacientes con aislamiento de algún agente bacteriano en cultivos
- Pacientes con choque séptico
- Paciente con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

11. DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Tabla 2. Definición operativa de las variables de resultado

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición	Tipo de variable
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento hasta la fecha del estudio	1 día a 18 años	Día, meses y años	Cuantitativa discontinua
Sexo	Condición orgánica, masculino o femenina	1= Masculino 2= Femenino	Nominal dicotómica	Cualitativa nominal
Tipo de cáncer	Enfermedad neoplásica donde las células proliferan de manera anormal e incontrolada	1= Leucemia linfoblástica aguda 02= Leucemia mieloide aguda 03= Otra leucemia 04= Linfoma de Hodgkin 05= Linfoma no Hodgkin 06= Tumor cerebral de bajo grado I-II 07= Tumor cerebral de alto grado III-IV 08= Neuroblastoma de alto riesgo 09= Otro neuroblastoma 10= Retinoblastoma 11= Tumor de Wilms 12= Otro tumor renal 13= Hepatoblastoma 14= Otro tumor hepático 15= Osteosarcoma 16= Sarcoma de Ewing 17= Rbdomiosarcoma 18= Otro sarcoma 19= Neoplasias de células germinales/gonadales 20= Carcinoma/melanoma	Nominal discreta	Cualitativa nominal

		21= LCH 22= Otro 999= Desconocido		
Fiebre	Una medición de temperatura axilar > 38.3 °C, o dos mediciones > 38 °C espaciadas por al menos una hora	Temperatura detectada al momento del ingreso	Grados centígrados	Cuantitativa continua
Neutropenia	Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 cel/mm ³ o un RAN que se espera disminuya a 500 cel/mm ³ durante las próximas 48 horas	Recuento de neutrófilos indicados en la biometría hemática		Cuantitativa discontinua
Diagnóstico infeccioso principal	Órganos o sistema con evidencia de un proceso infeccioso provocado por un microorganismo	1= Fiebre y neutropenia sin foco 2= Neumonía 3= Colitis neutropénica 4= Gastroenteritis infecciosa 5= Choque séptico 6= IVU 7= Infección de piel y tejidos blandos 8= Infección de piel y tejidos blandos asociada a sitio de punción 9= Meningitis 10= Ventriculitis 11= Varicela 12= Bacteriemia corroborada 13= Infección relacionada a CVC 14= Mucositis 15= Sinusitis 16= Otitis 17= Mastoiditis 18= Infección de herida quirúrgica 19= Sepsis nosocomial 20= IVAS 21= Candidemia 22= Candidiasis diseminada 23= Candiduria	Nominal discreta	Cualitativa nominal

		24= Fungomas 25= Aspergilosis 26= Aspergilosis rinosinusal 27= Aspergilosis cerebral 28= Otra Aspergilosis 29= Fusariosis 30= Mucormicosis 31= Sepsis nosocomial 32= Otro		
Cultivo	Método para la multiplicación de microorganismos (bacterias, hongos y parásitos) en el que se prepara un medio óptimo para favorecer el proceso deseado.	1= Positivo 2= Negativo	Nominal dicotómica	Cualitativa dicotómica
Neutropenia al egreso	Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500/mm ³ al egreso hospitalario	0=No 1= Si	Nominal dicotómica	Cualitativa dicotómica
Reinicio de fiebre	Reinicio de fiebre a los 7 días posterior al egreso hospitalario con neutropenia	0= No 1= Si	Nominal dicotómica	Cualitativa dicotómica
Reingreso hospitalario	Reingreso hospitalario a los 7 días del egreso con neutropenia	0= No 1= Si	Nominal dicotómica	Cualitativa dicotómica
Necesidad de reinicio de antibióticos	Reinicio de antibiótico a los 7 días intravenoso por evento infeccioso posterior el egreso hospitalario con neutropenia	0= No 1= Si	Nominal dicotómica	Cualitativa dicotómica
Choque séptico	Signos de perfusión tisular inadecuada e hipotensión arterial	0= No 1= Si	Nominal dicotómica	Cualitativa dicotómica
Muerte	Reporte de defunción por neutropenia febril como causa inmediata de muerte	0= N0 1= Si	Nominal dicotómica	Cualitativa dicotómica

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para evaluar la seguridad de egreso hospitalario temprano se analizaron los siguientes desenlaces:

- Reincio de fiebre
- Reingreso hospitalario
- Necesidad de reinicio de antibióticos
- Choque séptico
- Muerte.

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central.

Se compararon los desenlaces de los grupos con Chi² de Pearson

Se registraron las recurrencias infecciosas y los reingresos hospitalarios a los 7 días del egreso hospitalario.

Los análisis se realizaron en el programa STATA versión 14.2.

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Acorde a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud (Diario Oficial de la Federación 02-04-2014), este trabajo se cataloga como categoría II: Investigación sin riesgo. Este estudio se apega a los principios de buena práctica clínica basada en la declaración de Helsinki.

Se mantuvo la confidencialidad de los pacientes y solo se utilizaron con fines de estudio.

14. RESULTADOS

Características poblacionales

Se analizaron 929 eventos de neutropenia febril entre mayo 2015 a septiembre 2017. El 55.3% (516) de los eventos infecciosos se presentaron en pacientes de sexo femenino y 44.4% (413) en el sexo masculino. El promedio de edad fue de 7.52 años con un rango 0 a 18 años y desviación estándar (DE) ± 4.6 . La mayoría de los eventos de neutropenia febril fueron en mayores de 5 años 68.2% (634). La distribución de los eventos infecciosos se presentó de manera similar en las neoplasias hematológicas con 50.8% (472) y en los tumores sólidos 49.1% (457) (Tabla 3).

Las principales neoplasias que se asociaron a neutropenia fueron: leucemia linfoblástica aguda 382 (41.1%) eventos, rhabdomyosarcoma 98 (10.5%) eventos, leucemia mieloide aguda 90 (9.6%), Sarcoma de Ewing 40 (4.3%) eventos y linfoma no Hodgkin 38 (4%) eventos cada uno (Tabla 4).

En cuanto a la fase de quimioterapia la mayoría de los pacientes estaban en mantenimiento 29.1% (271) seguido de fase de inducción 14.1% (131). El 86.81% de los casos utilizaban profilaxis antimicrobiana previo al cuadro de reportado de neutropenia febril.

El promedio de temperatura al ingreso fue de 38.5°C persistiendo febril los primeros tres días de esquema antimicrobiano (90.7% rango 1- 18 días). Se reportaron 119 (12.8%) pacientes con datos de choque séptico con hipotensión que requirió manejo aminérgico, ingresaron a unidad de terapia intensiva pediátrica 44 pacientes (4.74%).

Se administro factor estimulante de la colonia de granulocitos en 602 pacientes (64.8%). El 68% de los pacientes (640) ingresaron con neutropenia profunda.

En 291 (31.2%) eventos presentaron infección clínicamente documentada y 193 (20.78%) infección microbiológicamente documentada. Se documento mucositis en 86 (9.26%) de los pacientes, siendo la más frecuente mucositis grado II en 46 pacientes (53.4%).

Durante el periodo de estudio se registraron 18 muertes (1.94%) atribuibles al proceso infeccioso.

Tabla 3. Características de los pacientes oncológicos con neutropenia febril (n=929)

Características	n
Género:	
Masculino	413
Femenino	516
Edad en años (media)	7.5
Neoplasia:	
Hematológica	472
Tumor sólido	457
Neutropenia profunda (RAN < 100)	
Si	640
No	289

Tabla 4. Distribución de los eventos infecciosos por tipo de neoplasia

Diagnóstico	n	%
Leucemia linfoblástica aguda	382	41.1
Rabdomiosarcoma	98	10.5
Leucemia mieloide aguda	90	9.6
Sarcoma de Ewing	40	4.3
Linfoma no Hodgkin	38	4.0
Osteosarcoma	34	3.6
Neuroblastoma de alto riesgo	33	3.5
Tumor cerebral de alto grado (III-IV)	31	3.3
Retinoblastoma	28	3.0
Otro sarcoma	27	2.9
Neoplasias de células germinales/gonadales	26	2.8
Hepatoblastoma	24	2.5
Otro	24	2.5
Linfoma de Hodgkin	19	2.0
Tumor de Wilms	17	1.8
Tumor cerebral de bajo grado (I-II)	12	1.2
Otro neuroblastoma	3	0.3
Carcinoma/melanoma	2	0.2

Pacientes egresados sin recuperación de neutrófilos

De los 929 eventos de neutropenia febril se egresaron 180 (19.3%) pacientes con recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 cel/mm³.

El 52.7% (95) de los egresos con neutropenia fueron en pacientes de sexo femenino. El promedio de edad fue de 7.3 años (rango 0 a 18 años y DE ± 4.7). La mayoría de los egresos con neutropenia fueron en mayores de 5 años 66.1% (119).

Las principales neoplasias en las que se decidió el egreso con neutropenia fueron leucemia linfoblástica aguda 89 (49.4%) pacientes, leucemia mieloide aguda 34 (18.8%) pacientes, rhabdomyosarcoma 12 (6.6%) pacientes, tumor cerebral de alto grado 9 (5%) pacientes y linfoma de Hodgkin 6 (3.3%) pacientes.

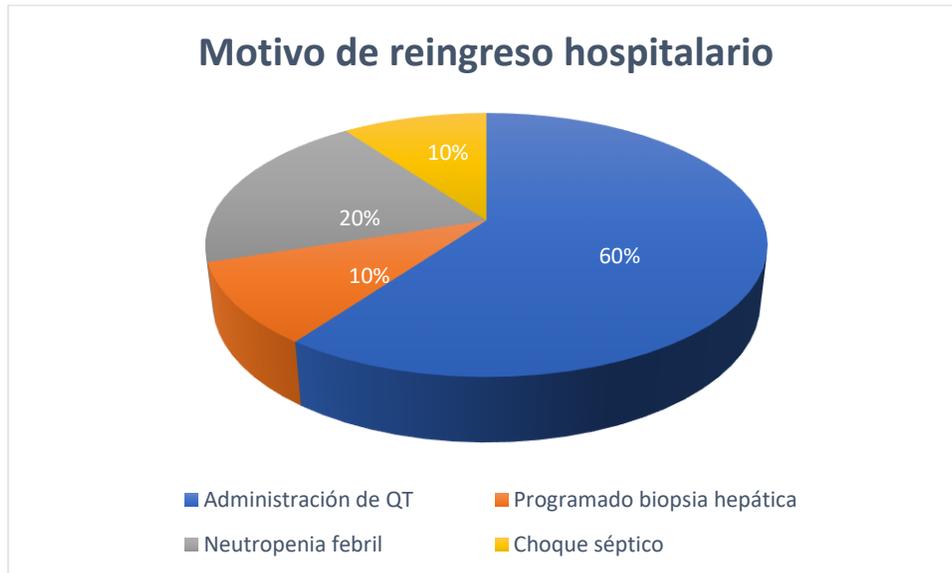
En cuanto a la fase de quimioterapia que se encontraban los pacientes al egreso fue mantenimiento 35% (63), fase de inducción 22.7% (41) y consolidación 9.4% (17). Se egresaron 25 pacientes (13.8%) con recaída de la neoplasia de base. El 82.8% (140) de los egresos cuentan con antecedente de uso de profilaxis antimicrobiana y el 19.4% (35) estaba con factor estimulante de las colonias de granulocitos.

Al inicio del evento infeccioso 12 pacientes (6.6%) de los pacientes egresados presento hipotensión que requirió manejo aminérgico, la mayoría de los pacientes ingresaron en condiciones estables 168 pacientes (93.3%). El promedio de temperatura al ingreso fue de 38.5°C (DE 4).

En cuanto a estudios de laboratorio el promedio de hemoglobina al ingreso fue de 9.3g/dL (DE 2.2) y recuento absoluto de neutrófilos con neutropenia profunda con 92.7 células por mm³.

Diez pacientes (19.3%) reingresaron durante los 7 días siguientes al egreso, de los cuales 6 pacientes regresaron para la administración de quimioterapia y uno programado para biopsia hepática. Reingresaron tres pacientes por complicaciones infecciosas (1.6%), dos pacientes por neutropenia febril y un paciente con choque séptico (Gráfica 1).

Gráfica 1. Motivo de reingreso hospitalario



* QT: quimioterapia

Para identificar los posibles factores asociados con los eventos de reingreso por infección se realizaron análisis con prueba exacta de Fisher o prueba de Mann Whitney. Dentro de los posibles factores se consideró a los pacientes en recaída, ($P=0.3$), el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos ($P=1.0$), los días de estancia intrahospitalaria previa ($P=0.5$), los días de quimioterapia previos al ingreso ($P=0.2$) pero ninguno demostró una diferencia estadísticamente significativa. Se observó que los pacientes con mayor edad tenían mayor riesgo de reingreso, con una media de 14.6 años (DE 4.6 años, IC 95% 7.7 - 21.6) ($p=0.01$), en comparación con la media de 7.7 años (DE 2.7 años, IC 95% 7.0, - 8.4) de los pacientes que no reingresaron (tabla 4).

Tabla 4. Análisis de posibles factores asociados al reingreso por causa infecciosa en 180 eventos de neutropenia febril que egresaron con neutropenia.

	No reingreso	Reingreso con evento infeccioso	P
Recaída			0.36
Si	24 (96%)	1 (4%)	
No	153 (98.7%)	2 (1.2%)	
Remisión			1.0
Si	65 (98.4%)	1 (1.5%)	
No	112 (98.2%)	2 (1.75%)	
Factor estimulante de colonias de granulocitos			1.0
Si	35 (100%)	0 (0%)	
No	142 (97.9%)	3 (2%)	
Edad (media en años)	14.6	7.7	0.01

Características de los pacientes reingresados

Se reportaron tres reingresos a los 7 días de egreso hospitalario que requirieron antibioticoterapia parenteral. Dos pacientes reingresaron por nuevo evento de neutropenia febril y un paciente con choque séptico.

El primer sujeto egreso con RAN de 80 cel/mm³ y reingreso a los cuatro días por nuevo evento de neutropenia febril con RAN de 130 cel/mm³ recibió tratamiento antibiótico intravenoso por 7 días y se egresó sin complicaciones. El segundo sujeto egreso con RAN 70 cel/mm³ y reingreso a los dos días con RAN de 40 cel/mm³ completando 10 días de tratamiento por neutropenia febril sin complicaciones. El tercer sujeto fue dado de alta con RAN 300 cel/mm³ y reingreso con datos de choque séptico con neutropenia profunda con 4 neutrófilos totales. Durante su hospitalización se documentó bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* multidrogo resistente probablemente de adquisición intrahospitalaria. Recibió tratamiento con piperacilina tazobactam con sensibilidad intermedia por 10 días, con hemocultivos de control negativos, considerándose resultado el evento infeccioso del reingreso, sin embargo falleció al tercer mes de estancia intrahospitalaria por otras complicaciones infecciosas.

15. DISCUSIÓN

Las complicaciones infecciosas representan la causa más importante de morbimortalidad en los pacientes pediátricos con cáncer. El objetivo de este trabajo fue evaluar la seguridad del egreso hospitalario con neutropenia en pacientes oncológicos con neutropenia febril, así como describir el desenlace y la mortalidad en estos pacientes.

En la población estudiada la principal neoplasia asociada a neutropenia febril fue leucemia linfoblástica aguda, que es la neoplasia infantil más común reportada a nivel global. En la población estudiada no hubo diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, tipo de tumor ni recuento absoluto de neutrófilos. Las guías pediátricas de neutropenia febril que recomiendan el alta temprana si el paciente ha permanecido afebril por 24 horas, cultivos negativos a las 48 horas y evidencia de recuperación medular al egreso. Existe nueva evidencia donde no se observó incremento en complicaciones infecciosas si se egresaban con recuento absoluto menor de 500 cel/mm³. Se han realizado estudios previos para evaluar el egreso sin tratamiento antibiótico sin complicaciones infecciosas relacionadas; estudios recientes han propuesto el egreso seguro sin tratamiento antibiótico con RAN > 100 cel/mm³.

En el presente estudio se egresó un quinto de la población aproximadamente aun sin recuperación medular y se valoró el reingreso a los 7 días por complicaciones infecciosas, necesidad de reiniciar tratamiento antibiótico intravenoso y mortalidad relacionada. Se han reportado tasas de readmisión hospitalaria de hasta el 27% en un ensayo realizado en 2013 por Chow y cols en adultos con leucemia mieloide aguda; en 2017 Campbell y cols realizaron un estudio en pacientes pediátricos donde observaron un 4.3% de reingresos por procesos infecciosos. En este trabajo el reingreso por procesos infecciosos fue más bajo 1.6%.

De los estudios publicados previamente se observó mayor tasa de readmisión en pacientes egresados con neutropenia profunda (RAN < 100 cel/mm³) tenían un riesgo de reingreso por proceso infeccioso tres veces mayor que los pacientes egresados con RAN > 100 cel/mm³, Campbell reporto una tasa de reingreso en neutropenia profunda del 14.3%. En este trabajo de los tres pacientes reingresados por proceso infeccioso, dos se egresaron con neutropenia profunda sin embargo no se contó con los RAN de todos los egresos con neutropenia por lo que no fue posible realizar más asociaciones. El paciente que reingreso por datos de choque séptico fue egresado con RAN de 300 cel/mm³ y reingreso con neutropenia profunda, a los tres días del reingreso el hemocultivo fue positivo para *Pseudomonas aeruginosa*. Santolaya y cols en el estudio comparativo de tratamiento intravenoso contra vía oral reportaron una defunción en un paciente por *Pseudomonas aeruginosa* y Campbell y cols reportaron una defunción secundaria a bacteriemia por *Clostridium tertium*. En este estudio no hubo defunciones relacionadas a reingreso por proceso infeccioso. Otro de los puntos importantes fue la edad de reingreso de 14.6 años con significancia estadística, esta asociación no se ha reportado en estudios anteriores

16. CONCLUSIONES

En nuestra población, de pacientes pediátricos con evento de neutropenia y fiebre que son egresados antes de la recuperación de neutrófilos, el reingreso debido a procesos infecciosos es bajo, siendo de 1.6%.

En nuestra población, los pacientes con mayor edad (promedio 14.6 años) tuvieron mayor reingreso por procesos infecciosos, en comparación con los de menor edad (7.7 años).

17. LIMITACIONES

Una de las principales limitantes del estudio fue que no existía un criterio específico para la decisión del egreso del paciente, ya que esta decisión era tomada de forma individual por alguno de los adscritos del departamento de Oncología.

No contamos con la última cuenta de neutrófilos de los pacientes egresados sin recuperación medular, por lo que un análisis basado en el RAN no fue posible. Tampoco se pudo buscar asociaciones entre el riesgo de reingreso en pacientes con neutropenia profunda.

18. BIBLIOGRAFÍA

1. Salud S. Cáncer Infantil en México [Internet]. gob.mx. 2018 [Citado 22 August 2018]. Available from: <https://www.gob.mx/salud/articulos/cancer-infantil-en-mexico>
2. Avilés M, Ojha Rohit. Bloodstream infections and inpatient length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico city. *American Journal of Infection control*. 2014; 42: 1235-7
3. Zapata M, Klünder M. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012; 69 (3): 218-225
4. Henry M, Sung L. Supportive care in Pediatric oncology. *Pediatr Clin N Am*. 2015; 62: 27-46
5. Hodgson H, Grundy Paul. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia, *BMC Pediatrics*. 2005; 5 (10). 1-6
6. Chow V, Shannon K, et al. Evaluation of early discharge after hospital treatment of neutropenic fever in acute myeloid leukemia, *Leukemia Research Reports*. 2013; 2: 26-28
7. Campbell M, Friedman D, et al. Safety of discharge for children with cancer and febrile neutropenia off antibiotics using absolute neutrophil count threshold values as a surrogate marker for adequate bone marrow recovery, *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 1-8
8. Lehrnbecher T, Robinson P, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic Stem-cell transplantation recipients: 2017 Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35 (18) 2082-94
9. Rivas R, Best C, et al. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Mex*. 2014; 15 (2) 207-68
10. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz, K, et al. Clinical Practice Guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenia patients with cancer. 2010 Update by the infectious disease of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52: e 56-93

11. Paganini H, Santolaya M. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chil Infect. 2011; 28 (1): 10-38
12. Santolaya M, Álvarez A, Áviles C, et al. Prospective Evaluation of a Model of Invasive Bacterial Infection Risk among Children with Cancer, Fever and Neutropenia. Clinical Infectious Diseases. 2002; 35: 678-83
13. Phillips R, Bhuller K, et al. Risk stratification in febrile neutropenic episodes in adolescent/young adult patients with cancer. European Journal of Cancer. 2016; 64 101-6
14. Castagnola E, Paola D, et al. Clinical and Laboratory Features Predicting a Favorable Outcome and Allowing Early Discharge in Cancer Patients with Low Risk Febrile Neutropenia. A Literature Review. Journal of hematology & Stem Cell Research. 2000; 9: 645-49
15. Pérez-Matera J. Neutropenia febril en pediatría. CCAP. 2013; 12 (3) 33-45
16. Bollée G, Sarfati C, et al. Clinical picture of Pneumocystis jirovecii pneumonia in cancer patients. Chest. 2007; 132: 1305-10
17. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, et al. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. J Pediatr Hematol Oncol. 2009; 31:623.
18. Regalado M. Infecciones en el paciente oncológico. Revista Española de Pediatría. 2013; 69 (3) 140-54
19. Mullen CA, Buchanan GR. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient. J Clin Oncol 1990; 8:1998–2004.
20. Santolaya ME, Alvarez AM. Early discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. J Clin Oncol. 2004; 22 (18) 3784-9.

21. Taplitz RA, Kennedy EB, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018; 38 (14): 1443-1453
22. Vidal L, Paul M, Ben dor I. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database of systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art No CD003992