



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de Ciencias de la Salud

Área Académica de Medicina



**ETIOLOGÍA Y CURSO CLÍNICO DE LOS EVENTOS INFECCIOSOS EN LOS NIÑOS CON
LEUCEMIA AGUDA EN EL HOSPITAL DEL NIÑO DIF DE PACHUCA, HIDALGO, DE
SEPTIEMBRE DE 2004 A SEPTIEMBRE DE 2014**

TESIS RECEPCIONAL EN OPCIÓN AL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA MÉDICA

QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO

JORGE ENRIQUE RUBIO SILVEIRA

PACHUCA DE SOTO, HIDALGO A 18 DE ENERO DE 2016

M.C. Y M.A. ALBERTO VIZUETH MARTÍNEZ

ASESOR METODOLÓGICO

M.C. BEATRIZ ADRIANA SÁNCHEZ REYES

MÉDICO INFECTÓLOGO PEDIATRA

ASESOR TEMÁTICO

DR. DAVID LÓPEZ ROMERO

ASESOR METODOLÓGICO UAEH

AGRADECIMIENTOS

A Dios y María

Por ser la causa y motivación de todos mis proyectos y por estar siempre conmigo

A mi esposa Rossana

Por ser mi apoyo incondicional y mi inspiración a ser mejor cada día

A mis familiares

Por siempre estar pendientes de mí y motivándome a pesar de la distancia

A mis amigos

Porque sin ellos la residencia hubiera sido imposible de disfrutar

A mis amigos sacerdotes

Por su testimonio de vida que me recuerda que se puede ser una persona íntegra

A mis maestros

Porque gracias a ellos puedo llamarme hoy un médico pediatra

A la Dra. Beatriz Sánchez Reyes

Por ser la mente maestra de este trabajo y por ser el ejemplo de la dedicación que se merecen los pacientes

A mis pequeños y no tan pequeños pacientes

Por depositar su confianza en nosotros y por ser mi mejor libro de pediatría

Al H. Consejo

Con todo respeto

INDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
Planteamiento del problema.....	6
Hipótesis.....	7
Objetivos.....	7
Justificación.....	8
CUERPO DEL TRABAJO.....	9
Marco teórico.....	9
Metodología.....	21
Resultados.....	27
Discusión.....	33
FASE FINAL.....	46
Conclusiones.....	46
Recomendaciones.....	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47

LISTA DE TABLAS Y GRÁFICAS

Gráfica 1: Distribución del número de episodios de neutropenia y fiebre.....	34
Gráfica 2: Distribución de episodios de neutropenia y fiebre por tipo de leucemia.....	35
Gráfica 3: Tiempo de traslado desde lugar de residencia al hospital.....	36
Gráfica 4: Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta acudir al hospital.....	37
Gráfico 5: Distribución del total de aislamientos de acuerdo a grupos de patógenos.....	39
Tabla 1: Distribución de aislamientos encontrados en hemocultivos.....	39
Gráfica 6: Distribución de aislamientos totales en hemocultivos.....	40
Gráfica 7: Distribución del foco infeccioso en los episodios de neutropenia y fiebre.....	41
Tabla 2: Patrones de sensibilidad y resistencia de los principales gérmenes gramnegativos.....	43
Tabla 3: Patrones de sensibilidad y resistencia de los principales gérmenes grampositivos.....	43
Gráfica 8: Antibiótico inicial utilizado para el tratamiento en el servicio de urgencias.....	44
Gráfica 9: Número de escalamientos antibióticos durante el curso de la infección.....	45

RESUMEN

Introducción:

La neutropenia y fiebre es la complicación infecciosa más frecuente en los niños con neoplasias hematológicas. Esta complicación es potencialmente mortal debido al estado de inmunosupresión que presentan estos pacientes. El tratamiento oportuno y adecuado es imprescindible para el desenlace exitoso de ese evento infeccioso.

Material y métodos:

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional y comparativo, en un periodo de tiempo de 10 años, en pacientes con leucemia aguda que presentaron neutropenia y fiebre. Se analizaron todos los expedientes de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica, mieloide u otras registrados de 2004 a 2014 y se seleccionó a aquellos que hayan tenido eventos infecciosos valorando su evolución clínica y los aislamientos y antibiogramas realizados.

Resultados:

Se encontró una tasa de aislamiento del 28%, siendo las bacterias gramnegativas los principales patógenos aislados, en un 23% de los casos y de estos los principales la *P. aeruginosa* (5%), la *E. coli* (5%), la *K. pneumoniae* (3%) y las enterobacterias (2%). Entre los grampositivos, los principales fueron los *Staphylococcus coagulasa* negativos (5%) y el *S. aureus* (3%). Se encontró una elevada resistencia a cefalosporinas hasta del 50% con ceftazidima y cefepime y prácticamente nula resistencia a carbapenémicos. Igualmente se requirió escalar el manejo antibiótico hasta en el 48% de los episodios infecciosos.

Conclusiones:

Los patrones de sensibilidad y resistencia encontrados varían de un microorganismo a otro, pero en general, los gramnegativos son resistentes a cefalosporinas de tercera generación, los grampositivos resistentes a oxacilina y clindamicina y los hongos sensibles a todos los antimicóticos. Es necesario apegarse a las guías internacionales para el manejo de la neutropenia y fiebre en pacientes con neoplasias hematológicas.

INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fiebre y neutropenia es un padecimiento muy común entre los pacientes oncológicos, principalmente como complicación de la quimioterapia, siendo más frecuente en los pacientes con leucemia aguda, aunque no es exclusivo de los pacientes con neoplasias oncológicas.

Este padecimiento como efecto adverso de la quimioterapia se da en todo el mundo y por lo tanto existen múltiples recomendaciones sobre el tratamiento adecuado de esta entidad patológica. Sin embargo en la práctica clínica existe, en muchas ocasiones, discrepancia entre el esquema de tratamiento utilizado y las recomendaciones internacionales. Debido a las características de estos pacientes y a la atenuación de los signos y síntomas de inflamación, los médicos deben estar bien capacitados sobre el diagnóstico y tratamiento de esta entidad patológica, lo cual no siempre es así.

Las guías internacionales, especifican la importancia de que se debe tomar en cuenta la flora bacteriana más predominante en cada institución para determinar las pautas de tratamiento, ya que en ciertas partes del mundo existe mayor prevalencia de microorganismos grampositivos, pero en otros lugares se reporta en la literatura mayor prevalencia de microorganismos gramnegativos. Por lo tanto, para guiar de manera adecuada el tratamiento más apropiado para este grupo de pacientes es de suma importancia conocer de manera exacta la flora más predominante en nuestra institución, además del curso clínico que han tenido los pacientes tratados previamente con los manejos empíricos más comúnmente empleados en esta unidad.

No existen en nuestro medio y por lo tanto en nuestro hospital estudios significativos que nos indiquen sin lugar a dudas la etiología y los patrones de susceptibilidad de las infecciones en este grupo de pacientes, de aquí la importancia de realizar un estudio que tenga un valor estadístico significativo en aras de orientar el tratamiento antibiótico empírico y posteriormente dirigido contra los principales patógenos involucrados en la morbilidad y mortalidad de nuestra población de atención.

Hasta el 2014 se contaba en el hospital con 220 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda en alguna de las diferentes fases del tratamiento, de los cuales 12 casos tienen diagnóstico de leucemia mieloide aguda. La mayoría han presentado ingresos hospitalarios secundarios a toxicidad de quimioterapia. Sin embargo, no conocemos cual es la incidencia real de las infecciones en estos pacientes.

Por todo lo mencionado, surge la siguiente pregunta: ¿Cuál es la etiología y curso clínico de los eventos infecciosos en los niños con leucemia aguda en el Hospital del Niño DIF de Pachuca?

HIPÓTESIS:

Hipótesis nula:

La etiología de las infecciones en los niños con leucemia aguda en el Hospital el Niño DIF de Pachuca, Hidalgo se presenta más frecuentemente *por E. coli* y el curso clínico de dichas infecciones es generalmente hacia la infección sin foco infeccioso identificado.

Hipótesis alterna:

La etiología de las infecciones en los niños con leucemia aguda en el Hospital del Niño DIF de Pachuca, Hidalgo se presenta más frecuentemente por microorganismos diferentes a *E. coli* y el curso clínico de dichas infecciones es generalmente hacia la aparición de un foco infeccioso identificado.

OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar los agentes etiológicos así como el curso clínico de los eventos infecciosos en los pacientes con leucemia aguda en el Hospital del Niño DIF de Pachuca.

Objetivos específicos

- Determinar el perfil epidemiológico de las infecciones en los pacientes con leucemia aguda del Hospital del Niño DIF de septiembre de 2004 a septiembre de 2014.
- Identificar los patógenos aislados durante los episodios de infecciones en los pacientes con leucemia aguda.
- Describir la evolución clínica de los episodios de Infecciones en los pacientes con leucemia aguda.
- Analizar el patrón de sensibilidad y resistencia de los agentes etiológicos aislados en los pacientes con leucemia aguda.

JUSTIFICACIÓN

Las complicaciones infecciosas relacionadas con neutropenia en pacientes con leucemia que reciben quimioterapia constituyen importantes causas de morbilidad, especialmente si el paciente se encuentra en fase de inducción a la remisión; estas complicaciones, de no ser tratadas con un esquema antimicrobiano correcto y oportuno, pueden asociarse a un alto porcentaje de mortalidad.

La realización del presente estudio es muy importante porque servirá de base para el inicio de tratamiento de los pacientes con leucemia que son atendidos en nuestro centro hospitalario secundariamente a un evento infeccioso, ya que las pautas de manejo antibiótico del paciente con neutropenia y fiebre deben estar normados por la epidemiología particular de cada centro hospitalario que atiende estos casos.

En nuestro medio, no contamos estudios que evalúen de manera correcta y en un periodo de tiempo aceptable, los agentes infecciosos más frecuentemente involucrados en los pacientes con leucemia con episodios de neutropenia y fiebre, ni hay análisis válido de sus patrones de sensibilidad a los antimicrobianos; por lo cual no se cuenta con guías de tratamiento local adecuadas a la información previa; los tratamientos que se aplican a los pacientes se obtienen de otras guías de tratamiento ya establecidas, como las Guías de IDSA, información que puede no ser apropiado extrapolar a nuestro medio.

Al término del estudio, se pretende conocer la tendencia actual de aislamientos de patógenos en los pacientes con leucemia con episodios de neutropenia y fiebre, así como patrones de sensibilidad y evolución clínica presentadas, con la finalidad de elaborar las guías de tratamiento antibiótico empírico y dirigido de aplicación local; se espera con lo previo, una mejor propuesta de tratamiento inicial, al igual que menor tiempo de estancia hospitalaria, menor frecuencia de complicaciones y gravedad de los pacientes, disminución de los costos, así como una mayor calidad de atención médica.

Los datos encontrados se difundirán entre el personal médico del hospital para que se tengan en consideración en el tratamiento otorgado al inicio de su abordaje.

CUERPO DEL TRABAJO

MARCO TEORICO

Introducción:

La neutropenia es un desorden de los granulocitos que se manifiesta con una disminución de la cuenta de neutrófilos. Las principales causas se deben a enfermedades infecciosas, desórdenes hematológicos y procesos oncológicos malignos, dependiendo de la duración, puede ser aguda o crónica.¹

La fiebre que se presenta durante la neutropenia inducida por quimioterapia, puede ser el único signo de una infección de base severa, ya que en estos pacientes, los síntomas y signos típicos de inflamación están atenuados o ausentes.¹⁻⁴

Definiciones^{2, 5-12}:

Fiebre: Una sola medición oral de la temperatura de $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sostenida por más de 1 hora de tiempo.

Neutropenia: Es la cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500 células/mm^3 o una cuenta absoluta de neutrófilos que se espera que baje a menos de 500 células/mm^3 en las siguientes 48 horas.

El término de neutropenia profunda se utiliza para designar a la cuenta absoluta de neutrófilos $< 100 \text{ células/mm}^3$

Lo anterior preferentemente obtenido del conteo manual.²

Bacteremia: Crecimiento de un organismo, que no sea considerado como contaminante en un hemocultivo durante un episodio febril.

La mayoría de los estudios realizados en América Latina, utilizan estas mismas definiciones, aunque algunas definen fiebre como una sola medición $> 38.5^{\circ}\text{C}$.^{5, 9, 10}

En México se utilizan las mismas definiciones.^{13, 14}

Epidemiología:

Las enfermedades oncológicas representan un importante problema de salud, aún más en latinoamérica debido a los recursos limitados y al aumento de la población infantil. Siendo el cáncer, en los países en vías de desarrollo, la tercer o cuarta causa de muerte en la población infantil, en Argentina por ejemplo, fue la primera causa de muerte en niños. En Chile, se reportan 500-600 casos nuevos de cáncer por año.⁹

La fiebre ocurre frecuentemente en conjunto con la neutropenia inducida por quimioterapia: 10-50% de los pacientes con tumores sólidos y $> 80\%$ de los pacientes con

malignidades hematológicas². Lo que la convierte en la segunda causa de hospitalización en los niños con cáncer, induciendo una alta morbimortalidad en esta población pediátrica, especialmente en los que también presentan bacteremia. Se ha descrito una mortalidad del 16% aproximadamente como consecuencia directa de la quimioterapia. Una de las principales complicaciones de estos pacientes son las infecciones, las cuales en muchas ocasiones se manifiestan únicamente como fiebre y neutropenia, por lo que se considera una emergencia infectológica.^{6-9, 11, 12, 15-19}

En Europa el problema es grave. Sin embargo, la mortalidad ha disminuido de manera muy importante en los últimos 20 años, aproximadamente de un 30% en los años 70 a un 1% en los años 90. Por ejemplo, en el país de Ucrania, se documentan 4 000 episodios anuales de fiebre y neutropenia.¹⁶

En Estados Unidos, la literatura varía, ya que se han reportado tasas de mortalidad del 5-20% dependiendo de las comorbilidades asociadas, incluso se ha reportado mortalidad mayor al 50% en pacientes con choque séptico, neumonía y bacteremia documentada.²⁰

Un estudio en Chile, reporta en ese país una mortalidad del 3-4%, clasificando a sus pacientes en un 60% de alto riesgo y un 40% de bajo riesgo.⁵ En otros países de América Latina, se ha reportado una mortalidad del 2.5%.⁹

En cuanto a la prevalencia en México, en un estudio realizado en el Hospital Infantil de México, se reportó mayor prevalencia en las mujeres con un 59.4% y se reportó igual prevalencia en las neoplasias hematológicas que en los tumores sólidos¹³. Sin embargo, un estudio realizado en el Centro Médico Nacional de Occidente en 2013, reportó mayor prevalencia en hombres con un 55%.¹⁴

Etiología:

Se dice que los episodios de fiebre y neutropenia en los pacientes con cáncer, se deben a 4 principales causas^{5, 11}:

- Infecciones bacterianas demostradas.
- Infecciones bacterianas probables.
- Infecciones virales agudas.
- Infecciones fúngicas.

En un pequeño grupo se les clasifica como fiebre de origen desconocido.

La principal etiología es de origen bacteriano con alto riesgo de presentarse bacteremia, la etiología menos frecuente es la fúngica.^{4, 11}

En 70-80% de los pacientes no se corrobora etiología infecciosa y puede documentarse en aproximadamente el 23%, variado de un 10-25% de todos los pacientes, sobre todo en los pacientes con neutropenia prolongada y/o profunda.^{2, 4-6, 9} En México se ha reportado bacteremia en 8-36% de los eventos.¹³ Patógenos bacterianos comunes en pacientes con

fiebre y neutropenia^{2, 9} incluyen: Gram-positivos: estafilococo coagulasa-negativo, *S. aureus* (incluyendo cepas meticilinoresistentes), especies de enterococos (incluyendo cepas resistentes a vancomicina), estreptococos del grupo viridans, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*. Gram-negativos: *E. coli*, especies de *Klebsiella*, especies de *Enterobacter*, *P. aeruginosa*, especies de *Citrobacter*, especies *Acinetobacter* y *Streptotrophomonas maltophilia*.

El patrón epidemiológico de las infecciones bacterianas en pacientes con neutropenia sufre cambios periódicos influenciado por diversos factores que incluyen: 1) gravedad y duración de la neutropenia, 2) naturaleza e intensidad de la terapia antineoplásica, 3) factores relacionados al hospedero, 4) presión selectiva por el uso de quimioprofilaxis y la terapia antibiótica empírica, 5) uso de catéteres venosos centrales y otros dispositivos médicos externos, 6) factores ambientales y geográficos y, 7) duración de la estancia en el hospital.¹³

Actualmente se aíslan con más frecuencia microorganismos gram-positivos (57%) frente a un 35% de gramnegativos y un 9% bacteremia polimicrobiana. Lo anterior principalmente en países europeos⁸.

Sin embargo, en algunos centros hospitalarios, principalmente de América Latina, se ha reportado mayor prevalencia de microorganismos gram-negativos¹³.

Cada vez es más frecuente encontrar microorganismos multiresistentes. La mortalidad es más elevada en pacientes con bacteremia asociada a gram-negativos (18%) frente a un 5% de las bacteremias por gram-positivos.^{2, 8, 9, 13}

Los hongos raramente son identificados como la causa temprana de fiebre en pacientes con neutropenia. *Cándida* se puede aislar en sangre cuando los pacientes presentan mucositis ya que este microorganismo puede pasar a la sangre al romper la barrera.² Se estima que los hongos son causantes del 5% de los episodios de fiebre y neutropenia, siendo las principales especies aisladas: *Cándida spp* y *Aspergillus spp*.⁹

En Estados Unidos, los patógenos grampositivos son los patógenos predominantes, en el siguiente orden: *S. coagulasa negativo*, *S. aureus*, *Enterococcus spp*; estreptococos del grupo viridans. Entre los gram-negativos, se presentan en el siguiente orden: *E. coli*, *Klebsiella spp*. Y *P. aeruginosa*.²⁰

En Chile, las etiologías principales implicadas fueron las siguientes: *E. coli* (26%), *S. aureus* (20%), *S. coagulasa negativo* (18%), *K. pneumoniae* (10%), *P. aeruginosa* (5%).⁵ En Argentina se ha reportado como primera causa al *S. aureus*.⁹

Hablando de nuestro país, en un estudio realizado en el Centro Médico Nacional Siglo XXI en el año 2013, los principales agentes aislados en niños con fiebre y neutropenia, fueron los siguientes, en orden de frecuencia: *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli* y con menor frecuencia se aisló *Cándida*.³ Por otra parte, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el año 2007, los principales microorganismos aislados fueron los gram-positivos.¹² Sin embargo un estudio realizado en Guadalajara, Jalisco en el año 2013,

reportó mayor prevalencia de bacterias gramnegativas en un 65% de los episodios, siendo la bacteria más frecuentemente aislada *Pseudomonas spp.*¹⁴ En el estado de Hidalgo se realizó un estudio prospectivo en el año 2013, encontrando mayor prevalencia de microorganismos gramnegativos. Los principales gérmenes aislados fueron los siguientes: *E. coli* (33%), *Cándida* (12%), *E. cloacae* (10%), *S. epidermidis* (9%), *K. pneumoniae* (7%).²¹

Asignación de riesgo:

La asignación del riesgo al abordaje inicial de los pacientes con fiebre y neutropenia es de suma importancia, ya que eso va a determinar la antibioticoterapia empírica: vía de administración, lugar del tratamiento y duración de la terapia antibiótica, ayudando a identificar también a los pacientes que pueden ser tratados con antibioticoterapia vía oral.^{2,3}

Pacientes de alto riesgo (tratamiento intrahospitalario)^{2, 4, 7, 8, 15, 19:}

- Neutropenia de duración prolongada (>7 días)
- Neutropenia profunda (Neutrófilos absolutos ≤ 100 células/mm³ después de quimioterapia citotóxica).
- Comorbilidades médicas significantes: hipotensión, neumonía, dolor abdominal, cambios neurológicos.
- Evidencia de insuficiencia hepática (aminotransferasas >5 veces lo normal) o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

Además de los anteriores, existen estudios que sugieren también como factores de alto riesgo los siguientes^{4, 5, 7, 9, 14, 22:}

- Nivel sérico de PCR >90 mg/L.
- Recuento de plaquetas <50 000/mm³
- Nadir temprano o intervalo entre el inicio de la última quimioterapia y la fiebre de menos de 7 días.
- Temperatura $\geq 39^{\circ}\text{C}$ en la presentación.
- Edad >12 años.
- Nivel sérico de interleucina 8 >300 pg/mL
- Presencia de bacteremia.

O alguno de los siguientes tipos de cáncer^{4, 5, 7, 14:}

- Leucemia en recaída.
- Leucemia Linfoblástica Aguda de alto riesgo.
- Leucemia Mieloide Aguda.
- Linfoma no Hodgkin B o de células grandes.
- Neuroblastoma etapa IV.
- Recaída de tumores sólidos.

Pacientes de bajo riesgo (candidatos a terapia oral ambulatoria)^{2, 15, 20:}

- Periodos breves de neutropenia (≤ 7 días).
- Sin o con pocas comorbilidades.

Diagnóstico:

El diagnóstico preciso en estos pacientes puede ser un reto, se debe estar pendiente de signos clínicos sugerentes así como estudios de complemento para poder asegurar un tratamiento exitoso.¹⁷

Historia clínica detallada:

Se debe interrogar de inicio el tipo de enfermedad de base, la quimioterapia recibida, infecciones y hospitalizaciones previas, profilaxis y tratamientos antimicrobianos recibidos¹⁷. Síntomas específicos, información sobre profilaxis antimicrobiana, exposición a infecciones, infecciones previas documentadas, colonización por patógenos, coexistencia de causas no infecciosas de fiebre como administración de hemoderivado, comorbilidades presentes.²

Exploración física:

Medición de la temperatura corporal, medición de signos vitales, la presencia de fiebre por sí sola es un signo de alarma de infección¹⁷. Realizar una búsqueda cuidadosa de signos en piel (especialmente sitios de procedimientos o catéteres), orofaringe, conductos auditivos región periodontal, tracto alimentario, pulmones, periné, uñas.^{2, 9, 20}

Pruebas de laboratorio iniciales^{2, 5, 9, 20}:

1. Biometría hemática completa con diferencial de leucocitos (repetir al menos cada 3 días).
2. Niveles séricos de creatinina y urea (repetir al menos cada 3 días).
3. Electrolitos séricos.
4. Pruebas de función hepática.
5. Marcadores séricos de inflamación (PCR, interleucinas, procalcitonina): Resultados inconsistentes en estudios, no se recomienda su utilización para la guía de decisiones.

Cultivos^{2, 5, 9, 20}:

1. Al menos 2 hemocultivos.
2. En caso de contarse con catéter venoso central, se deben tomar muestras de cada uno de los lúmenes. Además de una muestra de sangre periférica.
3. Si no cuenta con catéter venoso central: 2 hemocultivos de diferentes sitios de venopunción
4. El hemocultivo debe contener no más de 1% del volumen total sanguíneo (70 ml/kg). Algunos autores recomiendan 2 ml en lactantes, 4 ml en preescolares y 6 ml en escolares.
5. Otros cultivos de sitios sospechosos de infección según hallazgos clínicos.

Pruebas de gabinete^{2, 5, 9, 20}:

1. Radiografía de tórax, solamente para pacientes con signos o síntomas respiratorios, algunos autores la recomiendan de inicio.
2. TAC de tórax cuando se sospeche la presencia de neumonía fúngica.
3. USG y TAC abdominal cuando se sospeche colitis neutropénica.
4. Ecocardiograma en sospecha de endocarditis.
5. RMN en candidiasis diseminada.

Reactantes de fase aguda:

Los reactantes de fase aguda merecen un apartado especial, ya que constituyen un área de controversia sobre su utilidad en pacientes con fiebre y neutropenia, aunque IDSA no recomienda su utilización, existen muchos otros autores que si la recomiendan. Los más ampliamente utilizados en pacientes oncológicos son la PCR y la procalcitonina.³

Existen quienes justifican su utilización con la finalidad de precisar el diagnóstico, ya que los signos y síntomas en estos pacientes son pocos y en caso de no ser diagnosticado a tiempo, se corre el riesgo de una infección mortal.^{3, 10}

Se ha reconocido que la PCR se eleva en los procesos inflamatorios y que puede ser sugerente bajo ciertas circunstancias de una infección bacteriana frente una viral con reportes de sensibilidad del 89% y especificidad del 77% con valores mayores de 20 mg/L y también se ha reportado sensibilidad del 100% y especificidad del 76.6% con valores mayores de 40 mg/L. Sin embargo otros estudios demuestran con valores >50 mg/L una sensibilidad del 24% con una especificidad del 100%. Lo anterior, puede ser especialmente importante en los pacientes oncológicos, ya que la actividad cancerígena, así como la quimioterapia y la transfusión de hemoderivados elevan poco sus valores séricos^{17, 23}. Sin embargo existen quienes la consideran como un marcador pobre para el diagnóstico diferencial^{6, 18}. En un estudio realizado en CMN siglo XXI, se encontró como significativo para infección bacteriana y de utilidad un punto de corte de PCR de 60 mg/L, igualmente encontraron que con valores <30 mg/L ningún paciente cursó con cuadro infeccioso y con valores >100 mg/L, todos los pacientes cursaron con cuadro infeccioso.³

Se ha propuesto a la procalcitonina (prohormona de la calcitonina producida durante una infección sistémica) como marcador para el diagnóstico de infecciones bacterianas activas incluso de más utilidad que la PCR al igual que para infecciones por hongos, la cual se eleva hasta 24-48 hrs de iniciado el proceso inflamatorio. Se ha reportado que la procalcitonina se eleva más rápido (entre las primeras 8-24 horas de iniciado el proceso inflamatorio) que la PCR y que es un marcador independiente a esta. Su elevación >0.5ng/ml se ha reportado como significativa de sepsis de origen bacteriano en pacientes con fiebre y neutropenia, especialmente en los pacientes con procesos oncológicos hematológicos, algunos autores prefieren utilizar como punto de corte 1.2 mg/ml con una sensibilidad de 65% (algunos estudios reportan sensibilidad hasta del 90%) y una especificidad de 96%, aunque muchos autores consideran que su utilización rutinaria todavía no puede ser recomendada.^{2, 3, 10, 17, 18}

Otros marcadores propuestos como útiles son la interleucina 6 y la interleucina 8, la cual también se incrementa antes que la PCR con un valor significativo >60 ng/L. Se ha

propuesto la interleucina 8 como el mejor marcador de infección bacteriana con una sensibilidad hasta del 100% y aún más en combinación con la procalcitonina.^{3, 6, 18}

Tratamiento:

Antibioticoterapia empírica recomendada:

Se recomienda que los pacientes con fiebre y neutropenia inicien manejo antibiótico empírico de amplio espectro de manera urgente (en las primeras 2 horas después de la presentación) hasta que se encuentren disponibles los resultados de los hemocultivos, para prevenir morbilidad seria y mortalidad. El inicio inmediato de la antibioticoterapia es un indicador de atención de calidad en esta población pediátrica.^{1- 4, 9, 12, 13, 20, 24}

Pacientes de alto riesgo:

Hospitalización y tratamiento intravenoso en monoterapia con un agente β -lactámico con cobertura para *Pseudomonas* debido a la alta morbilidad asociada a estas infecciones, se debe iniciar un tratamiento que cubra los patógenos que más rápidamente puedan amenazar la vida.^{2, 20}

Se han reportado muy elevadas tasas de resistencia a las cefalosporinas de tercera generación e incluso a esquemas terapéuticos más elevados, incluso agentes carbapenémicos.^{8, 9, 20, 25}

Se recomienda la utilización de cualquiera de los siguientes: Piperacilina/tazobactam o carbapenémicos o ceftazidima o cefepime.^{2, 4, 20, 27}

Otros antibióticos como los aminoglucósidos (en infecciones causadas por gram-negativos), fluoroquinolonas y/o vancomicina se pueden agregar al tratamiento inicial para el manejo de complicaciones o si hay resistencia antimicrobiana sospechada o comprobada, pero no se deben utilizar de inicio en pacientes oncológicos. Existen artículos que sugieren el inicio de temprano de vancomicina en casos seleccionados, como sospecha de infección asociada a catéter, antecedente o sospecha de infección por *Staphylococcus* meticilinoresistentes, hemocultivo positivo para germen grampositivo hasta contar con el antibiograma, inestabilidad hemodinámica, presencia de neumonía (discrepancia entre diversas fuentes).^{2, 5, 9, 26, 27}

En Europa existen diferentes políticas en los principales centros hospitalarios, la mayoría de los cuales inician su manejo con piperacilina/tazobactam más un aminoglucósido y otros prefieren la utilización de cefalosporinas más aminoglucósidos, algunos más una combinación de carbapenémico más aminoglucósido ya que en las guías europeas se recomienda la cobertura de los agentes gram-negativos resistentes.^{16, 25}

Esquemas recomendados en América latina, que incluyen combinación de β -lactámico con acción estafilocócica (dicloxacilina) + aminoglucósido + cefalosporina de tercera generación con o sin actividad antipseudomonas.⁵

La Sociedad Latinoamericana de Infectología recomienda igualmente iniciar el manejo con cefalosporina de tercera o cuarta generación con cobertura antipseudomonas. Si existe reporte de microorganismos productores de beta lactamasas se recomienda iniciar manejo con piperacilina/tazobactam⁹. En pacientes con muy alto riesgo, recomiendan la combinación de los beta lactámicos ya mencionados con un aminoglucósido, sin embargo no es una recomendación absoluta debido a la posibilidad de complicaciones y a la falta de estudios que demuestren la eficacia de dicha combinación.⁹

Pacientes de bajo riesgo:

Es importante diferenciar a los pacientes con riesgo bajo, para evitar tratamientos y hospitalizaciones innecesarias.^{19, 22, 26}

Deben iniciar tratamiento oral o antibiótico en un hospital y después se puede valorar su manejo ambulatorio.

El tratamiento oral se recomienda con ciprofloxacino o levofloxacino más amoxicilina con ácido clavulánico o en monoterapia^{2, 26}

Los esquemas utilizados en los países de Europa es similar a las recomendaciones del IDSA, de hecho entre su población se estima que 2/3 de sus pacientes no ameritan hospitalización.¹⁶

Autores chilenos al igual que la Sociedad Latinoamericana de Infectología recomiendan para esta población ceftriaxona intravenosa sola o en combinación con aminoglucósido o cefalosporina de cuarta generación en monoterapia por 24-48 horas y posteriormente continuar con manejo vía oral.^{5, 9}

Cada vez es más común la infección por agentes multidrogosresistentes, principalmente entre las especies *Klebsiella* y *E. coli*, se debe tener en cuenta los patrones de resistencia hospitalarios, los factores de riesgo del paciente para resistencia y los factores de riesgo del paciente para la aparición de complicaciones.^{2, 9, 25, 27}

Modificación del tratamiento:

La modificación del tratamiento debe estar guiada por los datos clínicos y microbiológicos. Los pacientes deben ser monitorizados muy estrechamente para valorar la respuesta al tratamiento, efectos adversos, aparición de infecciones secundarias y la aparición de organismos resistentes.²

El tiempo medio de defervescencia en pacientes con neoplasias hematológicas es de 5 días y pacientes con tumores sólidos es de 2 días.²

La fiebre persistente en un paciente que se encuentra estable, rara vez requiere cambio en el esquema antibiótico inicial.^{2, 28} Sin embargo, en Europa, muchos de los esquemas antibióticos iniciados son cambiados si el paciente persiste febril después de 24-96 horas de iniciado el tratamiento.^{16, 25}

La adición de antibióticos específicos o los cambios al esquema inicial debe ser decidido en base a cambios clínicos o los resultados de los cultivos más que por el patrón de la

fiebre. Los pacientes que permanezcan hemodinámicamente inestables después de las dosis iniciales con los agentes estándar para fiebre y neutropenia, deben recibir cobertura para gram-negativos y gram-positivos resistentes y anaerobios. La mayoría de los cambios se realizan del segundo al cuarto día de iniciada la terapia empírica pero solamente se recomiendan cuando el paciente presenta sintomatología específica o deterioro hemodinámico.²

La cobertura antifúngica se recomienda en pacientes de alto riesgo que persisten con fiebre después de 4-7 días de esquema antibiótico amplio y que no tienen un foco infeccioso evidente.^{2, 5, 9, 16, 20}

Se recomienda toma de nuevos hemocultivos cuando se presenta fiebre recurrente o persistente más de 3 días después de iniciada la antibioticoterapia empírica, así como también realización de otras pruebas específicas dependiendo de los signos y síntomas. Pero no se deben tomar hemocultivos seriados en pacientes febriles, a menos que el paciente presente cambios clínicos. Después de que la fiebre ceda con los antibióticos empíricos, cualquier fiebre recurrente debe ser evaluada con hemocultivos como un nuevo episodio de posible infección.^{2, 9, 25, 28}

Existen algunas recomendaciones sobre mediciones seriadas de PCR al día 2 y 3 de manejo y después de acuerdo a evolución clínica. Así como de recuento de neutrófilos absolutos y plaquetas al día 2 de manejo y luego cada 2 días hasta que los neutrófilos absolutos sean $>500/\text{mm}^3$ y las plaquetas $>50\ 000/\text{mm}^3$. Igualmente hemocultivos de control al día 3 de manejo en los que resultaron positivos y luego cada 2 días hasta se negativización.^{5, 9}

Según algunos autores, se recomienda la evaluación de la eficacia del tratamiento antibiótico a las 72 horas de iniciado este y posteriormente al día 5 y al día 7, se puede catalogar a la evolución como favorable o desfavorable de acuerdo a los siguientes criterios: estado hemodinámico, curva térmica, hallazgos del examen físico, niveles de PCR.^{5, 9}

Cuando se identifica un microorganismo en los hemocultivos, la terapia debe dirigirse específicamente contra base microorganismo y su patrón de sensibilidad.²

Cuando se aísla un agente gramnegativo, puede ser tratado con β -lactámico o carbapenémico más aminoglucósido o con fluoroquinolona para mejor cobertura de posibles patógenos que exhiban resistencia.²

Duración del tratamiento:

En los pacientes con fiebre y neutropenia, se debe continuar el tratamiento hasta que el paciente se mantenga afebril por al menos 2 días y que haya signos claros de recuperación medular, por lo menos hasta que la cuenta absoluta de neutrófilos sea mayor a $500\ \text{células mm}^3$.^{2, 5, 6, 9, 25, 26, 28}

En pacientes con aislamientos en hemocultivos, se puede requerir tratamiento de 10-14 días, siendo el mínimo tiempo de 7 días.^{2, 5, 9}

Si se ha completado el tratamiento y el paciente presentó una buena evolución, pero permanece neutropénico, se puede administrar profilaxis oral hasta la recuperación medular.²

Evolución clínica:

Algunos cuadros infecciosos no desarrollan foco evidente, sin embargo otros evolucionan a desarrollar un foco, entre los principales, se pueden encontrar los siguientes:

Infecciones Respiratorias²⁹

Otitis²⁹

En pacientes con leucemia y aún más en los neutropénicos, la otitis media aguda en ocasiones no es tan evidente cuando hay neutropenia. Puede presentarse con otalgia únicamente, siendo el único dato, aunque en la exploración física solo se observe leve hiperemia de la membrana timpánica. En relación con la causa casi siempre se observan infecciones monomicrobianas, las más frecuentes causadas por *S. pneumoniae* y *H. influenzae* no tipificables, *M. catarrhalis*, también pueden hallarse microorganismos como *S. aureus*, enterobacterias, e incluso *P. aeruginosa*.

Faringoamigdalitis²⁹

Similar a los pacientes sin cáncer los microorganismos involucrados con más frecuencia son los virales (adenovirus, influenza, parainfluenza, rinovirus, sincitial respiratorio, coronavirus, etc), también los de la familia herpes simple, Epstein Barr. De los agentes bacterianos se encuentra el *S. pyogenes* que es el más frecuente, otros agentes sobretodo en casos con mucositis extensas pensar en *S. aureus*, *S. viridans*, enterobacterias, *P. aeruginosa*, agentes anaerobios intraorales, incluso especies de *Candida*.

Sinusitis²⁹

La sinusitis puede expresarse dependiendo de la severidad de la neutropenia, en un paciente sin neutropenia los agentes que producen la sinusitis son los mismos que en un paciente sin cáncer; por lo tanto deberá pensarse *S. pneumoniae*, *H. influenzae* no tipificable, *M. catarrhalis*, en el paciente neutropénico es posible encontrar también *S.aureus*, *P. aeruginosa*, enterobacterias y agentes anaerobios.

Los pacientes con neutropenia profunda y prolongada son en especial sensibles a las sinusitis micóticas las cuales suelen generar manifestaciones sumamente agudas y progresivas con rapidez, con importante destrucción ósea y fácil diseminación a nivel intracraneal a través de la placa cribiforme; a nivel clínico predomina el dolor facial, edema o induración de la cara o del párpado, puede haber halitosis, secreción nasal purulenta, o sanguinolenta; cambios violáceos que pueden llegar a ser escaras necróticas en narinas y paladar blando.

Neumonía²⁹

Grupo de infecciones que se presentan con mayor frecuencia. Los factores predisponentes más importantes de su aparición comprenden neutropenia debida a quimioterapia, alteración en el número y función de los linfocitos, uso de esteroides, afectación de las barreras de piel y mucosas, así como colonización de las mismas. Siempre hay que evaluar el estado actual del sistema inmunitario, valorar si hay neumopatía previa, detectar si hay otros factores que simulen neumonía (hemorragia, infiltración tumoral, radiación, quimioterapia e insuficiencia cardiaca, etc), conocer los agentes epidemiológicos y los factores predisponentes, definir el tiempo de instalación y de las manifestaciones (manifestaciones rápidas se relacionan con agentes bacterianos gram positivos o gramnegativos, incluso con agentes virales, si su evolución es más gradual y manifestaciones inconstantes se relaciona con agentes atípicos (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Nocardia*, micobacterias, hongos filamentosos); definir la gravedad del cuadro, especificar el tipo de síntomas respiratorios, evaluar si hay manifestaciones extrapulmonares, efectuar valoraciones clínica y radiográfica.

La neumonía por *P. jiroveci* comprende a un cuadro subagudo, con tos, fiebre de baja intensidad, disnea, taquipnea progresiva, insuficiencia respiratoria y cianosis.

Mucositis Oral²⁹

El término de "mucositis oral" es usado para describir la inflamación de la mucosa oral inducida por quimioterapia y/o radioterapia y la "estomatitis" se refiere a cualquier inflamación de los tejidos orales, donde partes del tracto alimentario, desde la boca hasta el ano son afectadas.

La mucositis se produce por la destrucción de queratinocitos basales no pudiendo realizar éstos su recambio, forma pseudomembranas por 1-2 semanas, periodo de susceptibilidad a bacteremia y sepsis; acontece después de 7-10 días posquimioterapia, cerca del peor momento del conteo de neutrófilos; la mucosa no queratinizada bucal es la más afectada. Debido al compromiso inmunológico y neutropenia, la cavidad oral se torna en un ambiente propicio para promover infecciones fúngicas, principalmente por *Candida spp.*, infecciones del grupo herpes virus y bacterianas, colocando al paciente en riesgo de septicemia.

Esofagitis²⁹

Algunos medicamentos quimioterapéuticos pueden originar esofagitis, siendo la *Candida* el agente infeccioso más habitual, seguida por la viral generada por herpes simple, la bacteriana y en ocasiones, por citomegalovirus. El cuadro clínico se caracteriza por dolor o malestar retroesternal, disfagia, sialorrea, náuseas, vómito. Puede coexistir con candidiasis oral, pero su ausencia no la descarta.

La causa precisa es difícil de establecer, por lo que en los pacientes con sintomatología característica de esofagitis se recomienda el uso de antimicóticos de forma empírica³, sólo en casos especiales (sobre todo en pacientes sin mejoría clínica posterior al inicio de tratamiento antimicótico) se indica la realización de estudio endoscópico para una visualización directa, obtención de biopsia y cultivos. Es muy importante comentar que la desaparición de los síntomas no indica por necesidad la erradicación de *Candida*; se sabe

que la mejoría clínica no siempre se correlaciona con la mejoría endoscópica, por lo que la duración del tratamiento se extiende por lo menos 14 días después de la supresión de los síntomas²⁹.

Colitis Neutropénica²⁹

Complicación frecuente y grave de la terapéutica con quimioterapia en sujetos con cáncer. Los factores de riesgo para la aparición de colitis neutropénica son precisamente toxicidad de la mucosa intestinal; favorecida por quimioterapéuticos, sobre todo al nivel de íleon terminal, apéndice y ciego. Donde se produce edema, congestión vascular y hemorragia de la mucosa, ulceración de la misma y necrosis transmural; debido a que esta mucosa se encuentra colonizada por microorganismos entéricos (anaerobios, enterobacterias, enterococos, *Pseudomonas*, *Candida*, entre otros). Tales episodios que lesionan la mucosa, aunados a la neutropenia del paciente, permiten la traslocación bacteriana, con el surgimiento de bacteremia y sepsis.

Se tienen así también que definir otro tipo de circunstancias que propicie una infección como:

Infección bacteriana invasora: Incluye todas las infecciones bacteriémicas (SNC, osteoarticular, endocarditis, etc) o no bacteriémicas con localizaciones pulmonar, intraabdominal, renal, tejidos blandos profundos. Excluye infecciones superficiales de piel y mucosas.³⁰

Infección fúngica profunda: Incluye todas las infecciones fungiémicas (candidemia, endocarditis, etc) o no fungiémicas viscerales³⁰.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional y comparativo, en un periodo de tiempo de 10 años, comprendido de septiembre de 2004 a septiembre de 2014 en pacientes con leucemia aguda que presentaron la definición operacional de Infección. Con base en los expedientes electrónicos del Hospital del Niño DIF. El universo lo constituyeron todos los pacientes con leucemia aguda registrados de septiembre de 2004 a septiembre de 2014 en el Hospital del Niño DIF. La muestra fue determinada por conveniencia y conformada por todos los pacientes con leucemia aguda que fueron ingresados con diagnóstico de fiebre y neutropenia y que cumplieron los criterios de inclusión.

Se analizaron todos los expedientes de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica, mieloide u otras registrados de 2004 a 2014 y se seleccionó a aquellos que hayan tenido eventos infecciosos. De cada uno de los eventos, tomados como independientes, se revisó la sintomatología presentada al ingreso así como su historia clínica, se revisó la exploración física registrada y los laboratorios solicitados, con énfasis en los cultivos significativos; se registró si hubo aislamiento de patógeno infeccioso específico o no y en caso de haberlo cuál fue el patógeno implicado.

Los resultados se presentaron en tablas y gráficas para su mejor entendimiento. Para procesar los resultados se utilizó el programa Microsoft Office Excel 2013. Se realizó estadística básica para la descripción de los resultados.

Definición de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍAS
Fiebre	Una sola medición oral de la temperatura de $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sostenida por más de 1 hora de tiempo. ²	Una sola medición axilar u oral de la temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ó temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sostenida por más de 1 hora de tiempo. ²	Independiente	Cuantitativa continua	Bajo grado: $38-39^{\circ}\text{C}$ Alto grado: $>39^{\circ}\text{C}$
Neutropenia	Cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500 células/ mm^3 o una cuenta absoluta de neutrófilos que se espera que baje a menos de 500 células/ mm^3 en las siguientes 48 horas. ²	Cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500 células/ mm^3 .	Independiente	Cualitativa dicotómica	Si/No
Neutropenia profunda	Cuenta absoluta de neutrófilos <100 células/ mm^3 . ²	Cuenta absoluta de neutrófilos <100 células/ mm^3	Independiente	Cualitativa dicotómica	Si/No
Fiebre y neutropenia	Una sola medición oral de la temperatura de $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ sostenida por más de 1 hora de tiempo más cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500 células/ mm^3 o una cuenta absoluta de neutrófilos que se espera que baje a menos de 500 células/ mm^3 en las siguientes 48 horas.	Una sola medición axilar u oral de la temperatura de $\geq 38^{\circ}\text{C}$ más cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500 células/ mm^3 .	Independiente	Cualitativa dicotómica	Si/No

<p>Infección</p>	<p>Invasión y multiplicación de gérmenes en el cuerpo. Los gérmenes pueden ser bacterias, virus, hongos u otros microorganismos. Las infecciones pueden empezar en cualquier lugar y diseminarse por todo el cuerpo. Una infección puede producir fiebre y otros problemas de salud según la parte del cuerpo en que se presente.</p>	<p>Paciente con proceso infeccioso donde ocurre una invasión y multiplicación de agentes infecciosos, caracterizado por la presencia de fiebre y neutropenia y que requieran de Hospitalización.</p>	<p>Independiente</p>	<p>Cualitativa nominal.</p>	<p>a) Con foco infeccioso determinado:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Piel y tejidos blandos (no mucositis) 2. Mucositis 3. Infección relacionada con catéter central 4. Otitis Media Aguda 5. Faringoamigdalitis 6. Sinusitisb) 7. Neumonía 8. Esofagítis 9. Colitis neutropénica 10. Infecciones genitourinarias 11. Infecciones cardiovasculares 12. Infecciones del Sistema Nervioso Central <p>b) Sin foco o sitio de infección evidente.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bacteremia 2. Sepsis 3. Choque séptico
-------------------------	---	--	----------------------	-----------------------------	---

Antimicrobiano	Que combate los microorganismos o evita su aparición.	Sustancia química producida por un ser vivo o derivada sintética de ella que mata o impide el crecimiento de ciertas clases de microorganismos sensibles.	Dependiente	Cualitativa nominal	Antibióticos. Antivirales. Antifúngicos. Antiparasitarios.
Leucemia aguda	Enfermedad del sistema hematopoyético en que se multiplica un determinado tipo de glóbulos blancos de forma descontrolada. De evolución rápida.	Enfermedad del sistema hematopoyético en que se multiplica un determinado tipo de glóbulos blancos de forma descontrolada. De evolución rápida.	Independiente	Cualitativa nominal	Leucemia linfoblástica. Leucemia mieloide.
Agente etiológico	Agente biológico, físico o químico que origina y desarrolla una enfermedad.	Agente viral, bacteriano, fúngico, parasitario que desencadena la aparición de la Infección.	Dependiente	Categoría nominal	1. Cocos gram positivos 2. Cocos gram negativos 3. Bacilos gram positivos 4. Bacilos gram negativos 5. Hongos 6. Virus 7. Parasitos
Sensibilidad antimicrobiana	Vulnerabilidad de un microorganismo a diferentes antimicrobianos	Vulnerabilidad del patógeno aislado a diferentes antimicrobianos.	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Si/No
Resistencia antimicrobiana	Refractariedad parcial o total de un microorganismo a diferentes antimicrobianos.	Insensibilidad del patógeno aislado a diferentes antimicrobianos.	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Si/No
Curso clínico	Es el curso de acontecimientos biológicos entre la acción secuencial y evolución de la enfermedad.	Evolución del paciente en presencia de la infección.	Dependiente	Cualitativa nominal	1. Curación o mejoría con egreso a domicilio. 2. Curación o mejoría

					<p>sin egreso a domicilio por causas externas a la infección.</p> <p>3. Ingresa sin foco clínico de infección y lo desarrolla durante su estancia.</p> <p>4. Complicaciones con necesidad de realización de procedimientos invasivos o paso a Terapia Intensiva Pediátrica</p> <p>5. Defunción</p>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento actual.	Tiempo en días, meses y años que una persona ha vivido desde que nació, hasta el momento del estudio, registrado en la ficha de identificación. En este caso se clasificará de acuerdo a etapas de la vida.	Independiente	Cuantitativa continua	<p>Neonato (< 28 días)</p> <p>Lactante menor (>28 días a <1 año)</p> <p>Lactante mayor (1 año- 2 años)</p> <p>Preescolar (2 años – 6 años)</p> <p>Escolar (6 años -12 años)</p> <p>Adolescente (12 años - 17 años)</p>
Sexo	Caracteres sexuales que distinguen a un hombre de una mujer.	Caracterización física para distinguir a un hombre y una mujer registrado en la ficha de identificación en la hoja de las pruebas cutáneas	Independiente	Cualitativa nominal	<p>Femenino.</p> <p>Masculino.</p>

Residencia	Lugar donde habita una persona	Lugar de procedencia de una persona registrada en la ficha de identificación.	Independiente	Cualitativa nominal	Se registrará el municipio de donde resida.
Nivel socioeconómico	Medida total económica y sociológica combinada de la preparación laboral de una persona y de la posición económica y social individual o familiar en relación a otras personas, basada en sus ingresos, educación, y empleo. Al analizar el nivel socioeconómico de una familia se analizan, los ingresos del hogar, los niveles de educación, y ocupación, como también el ingreso combinado, comparado con el individual, y también son analizados los atributos personales de sus miembros.	Estatus socioeconómico el cual se clasificará en tres categorías, Alto, Medio, y Bajo en las cuales una familia puede ser ubicada. Para ubicar a una familia o individuo en una de estas tres categorías se toma una o todas de las siguientes tres variables (ingreso, educación, y ocupación) analizadas por el área de Trabajo Social.	Independiente	Categoría nominal	Verde Amarillo Rojo
Tiempo de traslado	Magnitud física con la que medimos la duración de acontecimientos.	Tiempo que tarda el paciente con cáncer e infección de su casa al Hospital del Niño DIF.	Independiente	Cuantitativa continua	Menos de 30 minutos 30 minutos a 1 hora 1 hora a 2 horas 2 horas a 3 horas Más de 3 horas
Gérmes multidrogorresistentes	El germen aislado no es sensible al menos a un agente antibiótico de 3 o más clases de antimicrobianos ³¹ .	El germen aislado no es sensible al menos a un agente antibiótico de 3 o más clases de antimicrobianos ³¹ .	Dependiente	Cualitativa dicotómica	Si/No

RESULTADOS

El universo constó de 230 pacientes, 120 hombres (52%) y 110 mujeres (48%).

Se excluyeron a los pacientes de 2004 ya que no hay registros de los pacientes con diagnóstico de leucemia.

Se eliminaron a 8 pacientes por diferentes razones, expediente no valorable, diagnóstico erróneo, abandono de tratamiento, traslado a otro hospital, etc.

190 pacientes (79%) presentaron eventos de neutropenia y fiebre y 40 (21%) no los presentaron, de ellos, 121 (63%) presentaron 1-2 eventos, 51 (27%) presentaron 3-4 eventos y 18 (10%) presentaron 5 o más eventos (**Gráfica 1**).

Se reportaron un total de 442 episodios de neutropenia y fiebre, de los cuales, 223 casos (50%) se presentaron en pacientes con LAL preB de alto riesgo, 159 (36%) en pacientes con LAL preB de riesgo habitual, 10 (2%) en pacientes con LAL preB de bajo riesgo, 7 (1.5%) en pacientes con LAL B, 13 (3%) en pacientes con LAL T, 24 (5%) en pacientes con LAM y 6 (1.3%) en pacientes con otros tipos de leucemias (**Gráfica 2**).

En cuanto a la edad de los pacientes, 20 casos (4.5%) se presentaron en lactantes, 205 (46%) en preescolares, 131 (30%) en escolares y 86 (19%) en adolescentes.

Se analizó el tiempo de traslado del domicilio al hospital, encontrando los siguientes resultados: en 45 casos (10%), el tiempo de traslado era de 1-30 minutos, en 69 casos (15.5%) de 31-60 minutos, en 115 (26%) de 1-2 horas, en 71 (16%) de 2-4 horas y en 142 casos (32%) de más de 4 horas (**Gráfica 3**).

En 80 episodios (18%) el paciente presentaba recaída de su enfermedad y en 362 episodios (82%) no se encontraba recaída.

En 392 episodios (89%) el paciente no se encontraba con infiltración a sistema nervioso central u órganos santuario al momento de la infección y en 44 episodios (11%) si se encontraba infiltrado.

En 344 episodios (78%) el paciente no tenía catéter venoso central y en 98 episodios (22%) si lo tenía.

En cuanto al nadir, se clasificó a los pacientes en nadir temprano, habitual y tardío. Encontrándose que en 79 episodios (18%), el paciente se encontraba en nadir temprano, en 273 episodios (62%) en nadir habitual, en 17 episodios (4%) en nadir tardío y en 73 episodios (16%) no habían recibido quimioterapia en los 20 días previos.

En 254 episodios (57%), los pacientes presentaban neutropenia profunda y en 188 (43%) no la presentaban.

Las infecciones cursaron con fiebre persistente de difícil control o mayor a 39 grados en 100 episodios (23%) y no cursaron con dicha fiebre en 342 episodios (77%).

El tiempo de evolución del padecimiento actual desde el inicio de la enfermedad hasta acudir a recibir atención médica también fue evaluado, encontrándose que en 387 episodios (87.5%), los pacientes tardaron menos de 24 horas en acudir a recibir atención médica, en 42 episodios (9,5%) tardaron de 24 a 48 horas, en 11 episodios (2,5%) tardaron de 48 a 72 horas y en 2 episodios (0.5%) tardaron 72 o más horas (**Gráfica 4**).

Aislamientos encontrados:

Se logró aislar algún patógeno en 152 cultivos pero en 126 episodios, que equivale a un 28.5% de los casos totales (ya que en algunos episodios se aislaron microorganismos en diferentes cultivos). Los aislamientos se desglosan como sigue (**Gráfico 5**):

EL PRIMER PORCENTAJE CORRESPONDE AL TOTAL DE LOS CULTIVO POSITIVOS ÚNICAMENTE Y EL SEGUNDO PORCENTAJE AL TOTAL DE LAS 442 INFECCIONES (TODOS LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE).

- Gramnegativos: 100 (66%) y 23% del total de eventos.
- Grampositivos: 38 (25%) y 9% del total de eventos.
- Hongos: 12 (8%) y 3% del total de eventos.
- Parásitos: 2 (1%) y 0.5% del total de eventos.

Urocultivos: 18 aislamientos (12%) y 4% del total de eventos.

- Gramnegativos: 12 (66%) y 3% del total de eventos.
- Hongos: 6 (33%) y 1% del total de eventos.
- Grampositivos: 0
- Parásitos: 0
 - *E. coli*: 8 (44.5%) y 2% del total de eventos.
 - *C. albicans*: 6 (33%) y 1.5% del total de eventos.
 - *E. faecalis*: 2 (11%) y 0.5% del total de eventos.
 - *P. mirabilis*: 2 (11%) y 0.5% del total de eventos.

Coprocultivos: 8 aislamientos patológicos (5%) y 2% del total de eventos.

- Gramnegativos: 6 (75%) y 1.5% del total de eventos.
- Hongos: 2 (25%) y 0.5% del total de eventos.
- Grampositivos: 0
- Parásitos: 1
 - *C. albicans*: 2 (25%) y 0.5% del total de eventos.
 - *K. oxytoca*: 2 (25%) y 0.5% del total de eventos.
 - *Entamoeba coli*: 2 (25%) y 0.5% del total de eventos.
 - *P. aeruginosa*: 2 (25%) y 0.5% del total de eventos.

Hemocultivos centrales (**Tabla 1**): 10 aislamientos (6.5%) y 2% del total de eventos.

- Gramnegativos: 8 (80%) y 2% del total de eventos.
- Grampositivos: 2 (20%) y 0.5% del total de eventos.
- Hongos: 0

- *E. coli*: 6 (60%) y 1.5% del total de eventos.
- *E. cloacae*: 2 (20%) y 0.5% del total de eventos.
- *S. epidermidis*: 2 (20%) y 0.5% del total de eventos.

Hemocultivos periféricos (**Tabla 1**): 88 aislamientos (58%) y 20% del total de eventos.

- Gramnegativos: 54 (61%) y 12% del total de eventos.
- Grampositivos: 32 (36.8%) y 7% del total de eventos.
- Hongos: 2 (2.2%) y 0.5% del total de eventos.
 - *P. aeruginosa*: 22 (25%) y 5% del total de eventos.
 - *Staphylococcus coagulasa* negativos: 20 (22.5%) y 4.5% del total de eventos.
 - *K. pneumoniae*: 12 (13.6%) y 3% del total de eventos.
 - *E. coli*: 12 (13.6%) y 3% del total de eventos.
 - *S. aureus*: 12 (13.6%) y 3% del total de eventos.
 - Enterobacterias: 6 (7%) y 1.5% del total de eventos.
 - *C. albicans*: 2 (2%) y 0.5% del total de eventos.
 - *S. pneumoniae*: 2 (2%) y 0.5% del total de eventos.

Tanto hemocultivo central como periférico (**Tabla 1**): 16 aislamientos (10.5%) y 3.5 % del total.

- Gramnegativos: 10 (62.5%) y 5% del total de eventos.
- Grampositivos: 4 (25%) y 1% del total de eventos.
- Hongos: 2 (12.5%) y 0.5% del total de eventos.
 - *E. coli*: 4 (25%) y 1% del total de eventos.
 - *K. pneumoniae*: 4 (25%) y 1% el total de eventos.
 - *C. albicans*: 2 (12.5%) y 0.5% del total de eventos.
 - *S. aureus*: 2 (12.5%) y 0.5% del total de eventos.
 - *S. epidermidis*: 2 (12.5%) y 0.5% del total de eventos.
 - *E. cloacae*: 2 (12.5%) y 0.5% del total de eventos.

Otros cultivos: 12 aislamientos (8%) y 3% del total de eventos.

- Gramnegativos: 10 (83.5%) y 5% del total de eventos.
- Parásitos: 2 (16.5%) y 0.5% del total de eventos.
- Gramnegativos: 0.
- Hongos: 0.
 - Secreción: *P. aeruginosa*: 6 y 1.5% del total de eventos.
 - Absceso: *E. coli*: 4 y 1% del total de eventos.
 - Espudo: *P. jiroveci*: 2 y 0.5% del total de eventos.

Evolución clínica:

De las 442 infecciones, 392 (89%) se egresaron a domicilio y 50 (11%) resultaron en defunción. Del total, 99 (22%) se consideraron infecciones graves. En 362 (82%) episodios se encontró foco infeccioso y en 80 (18%) episodios no se encontró foco infeccioso.

Los focos infecciosos encontrados fueron los siguientes (**Gráfica 7**):

Neumonía: 120 (27%).

Gastroenteritis: 46 (10.5%).

Mucositis: 40 (9%).

Infección de tejidos blandos: 34 (7.7%).

Infección de vías respiratorias superiores: 34 (7.7%).

Colitis neutropénica: 32 (7.2%).

Infección nosocomial: 16 (3.6%).

Infección asociada a catéter: 16 (3.6%).

Infección de vías urinarias: 14 (3.1%).

Infección viral aguda (varicela, herpes zóster, herpangina): 8 (1.8%).

Sepsis abdominal: 1 (0.2%).

Absceso hepático: 1 (0.2%).

Patrones de sensibilidad y resistencia:

EL PRIMER PORCENTAJE CORRESPONDE AL TOTAL DE LOS CULTIVOS POSITIVOS ÚNICAMENTE Y EL SEGUNDO PORCENTAJE AL TOTAL DE LAS 442 INFECCIONES (TODOS LOS EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE).

P. aeruginosa (**Tabla 2**):

- Resistente a ceftazidima: 8 (36% y 1.8% del total de infecciones).
- Sensibles a ceftazidima: 16 (64% y 3.6% del total de infecciones).
- Resistentes a cefepime: 0
- Sensibles a cefepime: 22 (100% y 5% del total de infecciones).
- Resistentes a carbapenémicos: 0
- Sensibles a carbapenémicos: 22 (100% y 5% del total de infecciones).
- Resistentes a aminoglucósidos: 0
- Sensibles a aminoglucósidos: 22 (100% y 5% del total de infecciones).
- Todas sensibles a quinolonas
- No solicitados: 0.

E. coli (**Tabla 2**):

- Resistente a ceftriaxona y cefotaxima: 22 (92% y 5% del total de infecciones).
- Sensibles a ceftriaxona y cefotaxima: 2 (8% y 0.4% del total de infecciones).
- Resistentes a ceftazidima: 12 (50% y 2.7% del total de infecciones).
- Sensibles a ceftazidima: 12 (50% y 2.7% del total de infecciones).
- Resistentes a cefepime: 12 (50% y 2.7% del total de infecciones).
- Sensibles a cefepime: 12 (50% y 2.7% del total de infecciones).
- Resistentes a carbapenémicos: 0
- Sensibles a carbapenémicos: 24 (100% y 5.5% del total de infecciones).
- Resistentes a gentamicina: 8 (33% y 1.8% del total de infecciones).
- Resistentes a amikacina: 0.
- Sensibles a amikacina: 24 (100% y 5.5% del total de infecciones).
- Resistentes a quinolonas: 14 (58% y 3% del total de infecciones).
- Sensibles a quinolonas: 10 (42% y 2.2% del total de infecciones).

- No solicitados: 4

K. pneumoniae (Tabla 2):

- Resistente a ceftriaxona y cefotaxima: 12 (85% y 2.7% del total de infecciones).
- Sensibles a ceftriaxona y cefotaxima: 2 (15% y 0.4% del total de infecciones).
- Resistentes a ceftazidima: 2 (15% y 0.4% del total de infecciones).
- Sensibles a ceftazidima: 12 (85% y 2.7% del total de infecciones).
- Resistentes a cefepime: 2 (15% y 0.4% del total de infecciones).
- Sensibles a cefepime: 12 (85% y 2.7% del total de infecciones).
- Resistentes a carbapenémicos: 0
- Sensibles a carbapenémicos: 14 (100% y 3% del total de infecciones).
- Resistentes a gentamicina: 2 (15% y 0.4% del total de infecciones).
- Sensibles a gentamicina: 12 (85% y 2.7% del total de infecciones).
- Resistentes a amikacina: 0.
- Sensibles a amikacina: 14 (100% y 3% del total de infecciones).
- Resistentes a quinolonas: 0.
- Sensibles a quinolonas: 14 (100% y 3% del total de infecciones).
- No solicitados: 2

E. cloacae (Tabla 2):

- Resistente a ceftriaxona y cefotaxima: 4 (66% y 0.9% del total de infecciones).
- Sensibles a ceftriaxona y cefotaxima: 2 (34% y 0.4% del total de infecciones).
- Resistentes a cefepime: 1 (17% y 0.2% del total de infecciones).
- Sensibles a cefepime: 5 (83% y 1% del total de infecciones).
- Resistentes a carbapenémicos: 2 (34% y 0.4% del total de infecciones).
- Sensibles a carbapenémicos: 4 (66% y 0.9% del total de infecciones).
- Resistentes a aminoglucósidos: 1 (17% y 0.2% del total de infecciones).
- Sensibles a aminoglucósidos: 5 (83% y 1% del total de infecciones).
- Resistentes a quinolonas: 2 (34% y 0.4% del total de infecciones).
- Sensibles a quinolonas: 4 (66% y 0.9% del total de infecciones).
- No solicitados: 2

K. oxytoca:

- No solicitados: 2

E. faecium:

- No solicitados: 2

P. mirabilis:

- No solicitados: 2

S. aureus (Tabla 3):

- Resistente a oxacilina: 4 (33% y 0.9% del total de infecciones).
- Sensible a oxacilina: 8 (66% y 1.8% del total de infecciones).
- Resistente a clindamicina: 7 (58% y 1.5% del total de infecciones).
- Sensible a clindamicina: 5 (42% y 1.1% del total de infecciones).
- Resistente a vancomicina: 2 (17% y 0.4% del total de infecciones).
- Sensible a vancomicina: 10 (83% y 2.2% del total de infecciones).

- Resistente a linezolid: 1 (8% y 0.2% del total de infecciones).
- Sensible a linezolid: 11 (92% y 2.5% del total de infecciones).
- Resistente a rifampicina: 2 (17% y 0.4% del total de infecciones).
- Sensible a rifampicina: 10 (83% y 2.2% del total de infecciones).
- No solicitados: 2

S. pneumoniae:

- Sensible a ceftriaxona, ceftazidima, clindamicina, cefotaxima: 2 (100% y 0.4% del total de infecciones).
- Vancomicina y meropenem no solicitados.

Staphylococcus coagulasa negativos (Tabla 3):

- Resistente a oxacilina: 12 (75% y 2.7% del total de infecciones).
- Sensible a oxacilina: 4 (25% y 0.9% del total de infecciones).
- Resistente a clindamicina: 7 (43% y 1.5 del total de infecciones).
- Sensible a clindamicina: 9 (57% y 2% del total de infecciones).
- Resistente a vancomicina: 0
- Sensible a vancomicina: 16 (100% y 3.5% del total de infecciones).
- Resistente a linezolid: 0.
- Sensible a linezolid: 16 (100% y 3.5% del total de infecciones).
- Resistente a rifampicina: 2 (13% y 0.4% del total de infecciones).
- Sensible a rifampicina: 14 (87% y 3% del total de infecciones).
- No solicitado: 2

Cándida spp:

- Resistente a fluconazol: 0
- Sensible a fluconazol: 6 (100% y 1.3% del total de infecciones).
- Resistente a anfotericina B: 2 (33% y 0.4% del total de infecciones).
- Sensible a anfotericina B: 4 (66% y 0.9% del total de infecciones).
- Resistente a caspofungina: 0
- Sensible a caspofungina: 6 (100% y 1.3% del total de infecciones).
- Resistente a itraconazol: 0.
- Sensible a itraconazol: 6 (100% y 1.3% del total de infecciones).
- No solicitado: 2

La selección del antibiótico inicial en el servicio de urgencias se describe como sigue (**Gráfica 8**):

- En 238 episodios (54%) se inició con ceftriaxona, de los cuales en 88 (37%) hubo necesidad de escalar el esquema antibiótico.
- En 32 episodios (7%) se inició con cefotaxima, de los cuales en 10 (31%) hubo necesidad de escalar el esquema antibiótico.
- En 47 episodios (10.5%) se inició con ceftazidima, de los cuales en 24 (51%) hubo necesidad de escalar el esquema antibiótico.
- En 69 episodios (15.5%) se inició con cefepime, de los cuales en 28 (40.5%) hubo necesidad de escalar el esquema antibiótico.

- En 17 episodios (4%) se inició con cefuroxima, de los cuales en 15 (88%) hubo necesidad de escalar el esquema antibiótico.
- En 11 episodios (2%) se inició con cefalotina, de los cuales en 11 (100%) hubo necesidad de escalar el esquema antibiótico.
- En 8 episodios (1.8%) se inició con imipenem, de los cuales en 2 (25%) hubo necesidad de escalar el esquema antibiótico.
- En 18 episodios (4%) no se utilizó cefalosporinas al inicio y se utilizaron diferentes antibióticos como clindamicina, dicloxacilina u otros. En 15 episodios (83%) hubo necesidad de escalar el esquema antibiótico.
- En 373 episodios (84%) se indicó además amikacina al primer esquema de manejo.

De manera general, 118 episodios (27%) ameritaron un único escalamiento de esquema antibiótico durante el curso de la infección, 43 episodios (9,5%) ameritaron 2 escalamientos de esquemas antibióticos, 32 episodios (7%) ameritaron 3 o más escalamientos de esquemas antibióticos. Por último, 249 episodios (56%) no ameritaron escalar el manejo antibiótico (**Gráfica 9**).

En 84 episodios (19%) existió necesidad de utilizar vancomicina durante el curso de la infección.

En 47 episodios (10.6%) existió la necesidad de utilizar antimicótico durante el curso de la infección.

DISCUSIÓN

El presente estudio es de suma importancia para conocer la epidemiología de los eventos de neutropenia y fiebre en nuestro hospital y por consiguiente el mejor abordaje de los mismos.

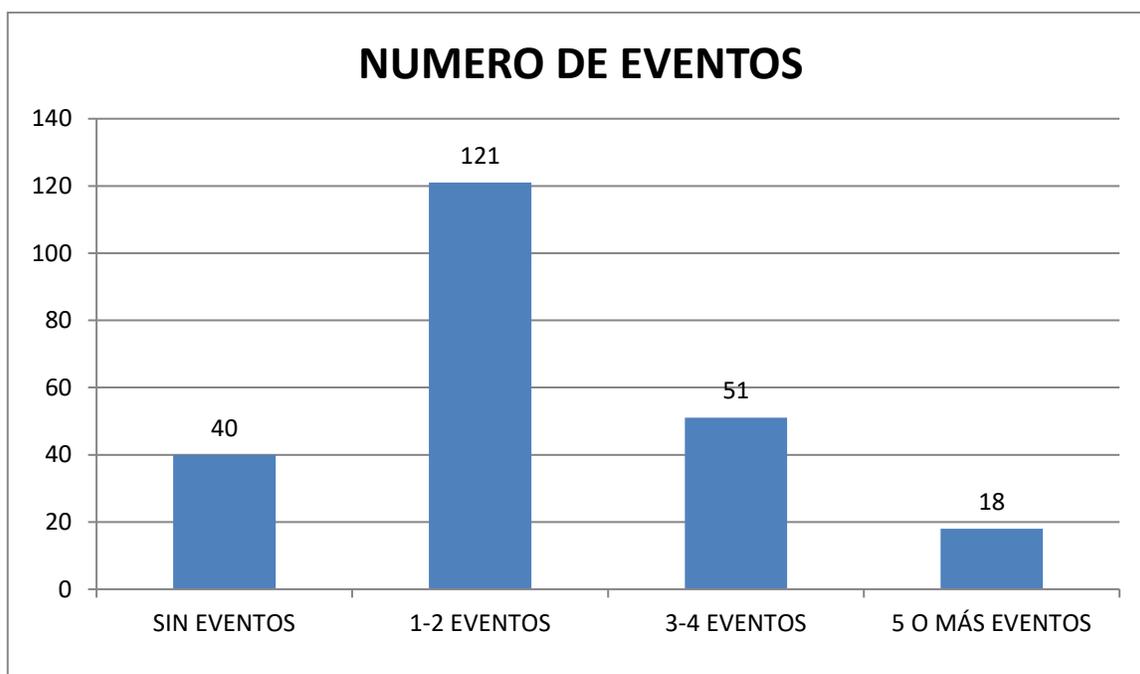
No se encontró variación significativa de la incidencia de infecciones entre los diferentes sexos, entendiendo que los episodios de neutropenia y fiebre afectan por igual a hombres y mujeres ya que los factores que condicionan la presencia de infecciones en los pacientes oncológicos son otros más ligados a su patología de base y el tratamiento de la misma.

El 79% de nuestros pacientes presentaron al menos un evento de neutropenia y fiebre, lo cual concuerda con la literatura internacional y los datos encontrados en el Hospital Infantil de México en el año 2013 que indica la presencia de complicaciones infecciosas en el 80% de los pacientes con leucemias^{2, 13}.

Como se observa en la **gráfica 1**, fue más frecuente que los pacientes presentaran 1 o 2 eventos de neutropenia y fiebre, solo 51 pacientes (37%) presentaron 3 o más episodios.

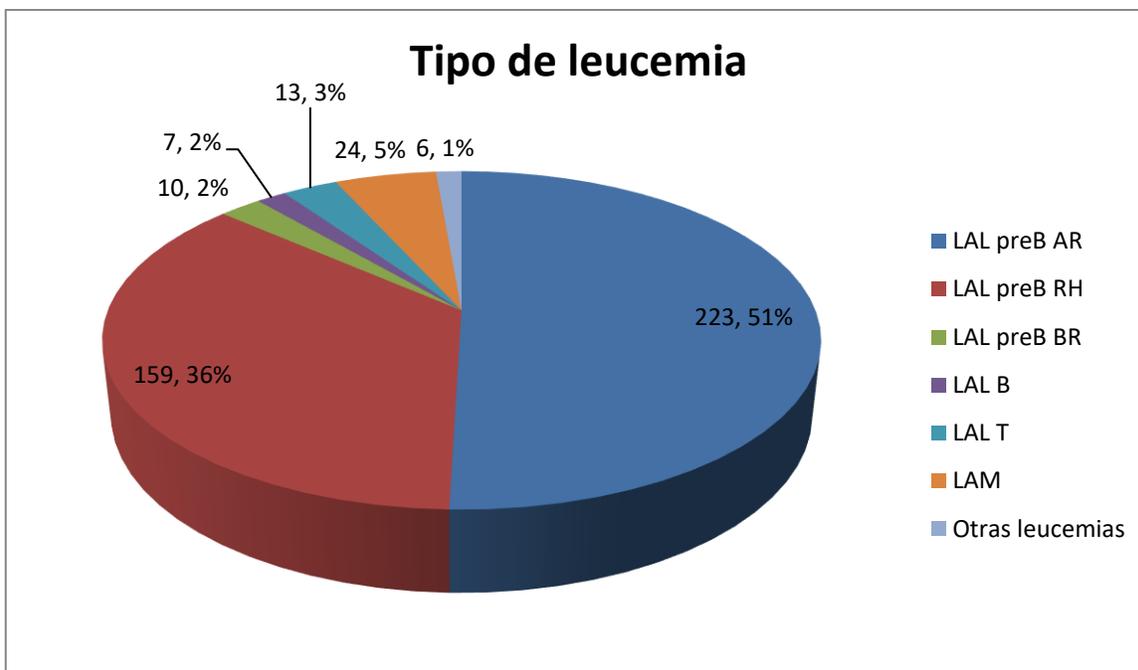
En cuanto al número promedio de infecciones presentadas en el curso de la patología de base, la bibliografía en general es unánime, tanto Estados Unidos como Europa y Latinoamérica, al igual que México refieren que el principal periodo de aparición de esta

complicación infecciosa, se da en la etapa de tratamiento de inducción a la remisión, en nuestro estudio, los pacientes que presentaron 1-2 episodios, en su mayoría los presentaron en esta fase del tratamiento^{2, 9, 13, 14}. Por otro lado, los pacientes que presentaron 5 o más eventos infecciosos eran aquellos con leucemia de mayor riesgo, como los pacientes con leucemias mieloides, con recaídas o con infiltración principalmente a sistema nervioso central. La **gráfica 2** nos muestra la distribución de eventos infecciosos en los diferentes tipos de leucemia, como se describe, el 50% de los episodios de neutropenia y fiebre se presentaron en pacientes con LAL preB de alto riesgo, siendo el segundo lugar la de riesgo habitual. Sin embargo, esto es porque ésta es la leucemia más frecuente en nuestro universo. Sin embargo, por ejemplo todos los pacientes con leucemia mieloide aguda tuvieron eventos de neutropenia y fiebre, por lo que las leucemias con mayor riesgo son las que más tasas de complicaciones infecciosas presentan, llegando incluso al 100% como ya se ha mencionado^{5, 7, 14}.



Gráfica 1: Distribución del número de episodios de neutropenia y fiebre

Fuente: Expediente físico y electrónico (Histoclín 2.0) del Hospital del Niño DIF.

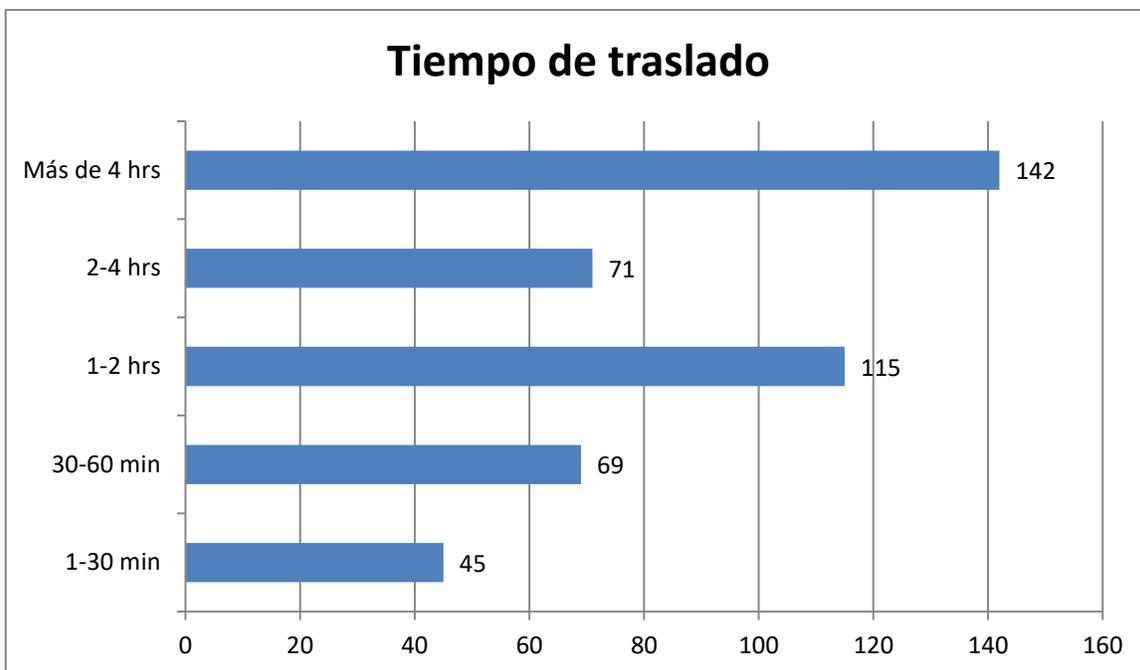


Gráfica 2: Distribución de episodios de neutropenia y fiebre por tipo de leucemia

Fuente: Expediente físico y electrónico (Histoclin 2.0) del Hospital del Niño DIF.

El mayor número de episodios infecciosos se dio en el grupo de los preescolares, lo anterior debido a que es el grupo con mayor número de pacientes pero solamente se presentaron en el 65% de los pacientes. Por otro lado el menor número de pacientes se encuentra en el grupo de los lactantes. Sin embargo, las infecciones que se presentaron en este grupo y en el de los adolescentes tuvieron una mayor incidencia con el 92% de los pacientes y además fueron en general más graves que las presentadas en los otros grupos, debido a que estos pacientes tienen una leucemia per se de alto riesgo de recaída y por tanto el tratamiento de quimioterapia es más enérgico.

Un factor importante a tener en cuenta en el tratamiento de estos pacientes, es el tiempo de traslado desde su lugar de residencia hasta el hospital que brindará la atención médica. Como se puede observar en la **gráfica 3**, en nuestra población, la mayor parte de los pacientes (32%) viven a más de 4 horas de camino y la gran minoría (únicamente el 10%) viven a menos de 30 minutos. Lo anterior convierte a muchos de nuestros pacientes que presentan neutropenia y fiebre, inmediatamente en pacientes con una infección de alto riesgo. En la bibliografía médica, no se habla mucho sobre esta variable, porque como ya se ha comentado, nuestra población es diferente al de la población mundial y al de la que van orientadas las principales guías de tratamiento. En países desarrollados, los pacientes tienen una residencia permanente a pocos minutos del hospital. Sería conveniente que en nuestro medio existieran este tipo de residencias y no solamente albergues que pueden no ser de elección para los padres.



Gráfica 3: Tiempo de traslado desde lugar de residencia al hospital

Fuente: Expediente físico y electrónico (Histoclin 2.0) del Hospital del Niño DIF.

En el 18% de los episodios de neutropenia y fiebre, el paciente se encontraba recaído de su neoplasia, catalogando estos episodios como de alto riesgo de acuerdo a algunos artículos encontrados en la literatura (no existe unanimidad en este punto en todas las guías)^{4, 5, 7, 14}. Estos pacientes como es de esperarse, cursaron con más cuadros infecciosos y de mayor gravedad.

En cuanto a la infiltración a sistema nervioso central y órganos santuario (testículos, retina), fue en la minoría de los eventos con un 11% los pacientes que se encontraban infiltrados, sin embargo la infiltración más la infección conllevan mayor riesgo de morbimortalidad en los pacientes. Habitualmente, al momento de elegir el esquema antibiótico inicial, no se tomó en cuenta en nuestra unidad esta variable, lo que puede conllevar a retraso en la curación o incluso a la muerte.

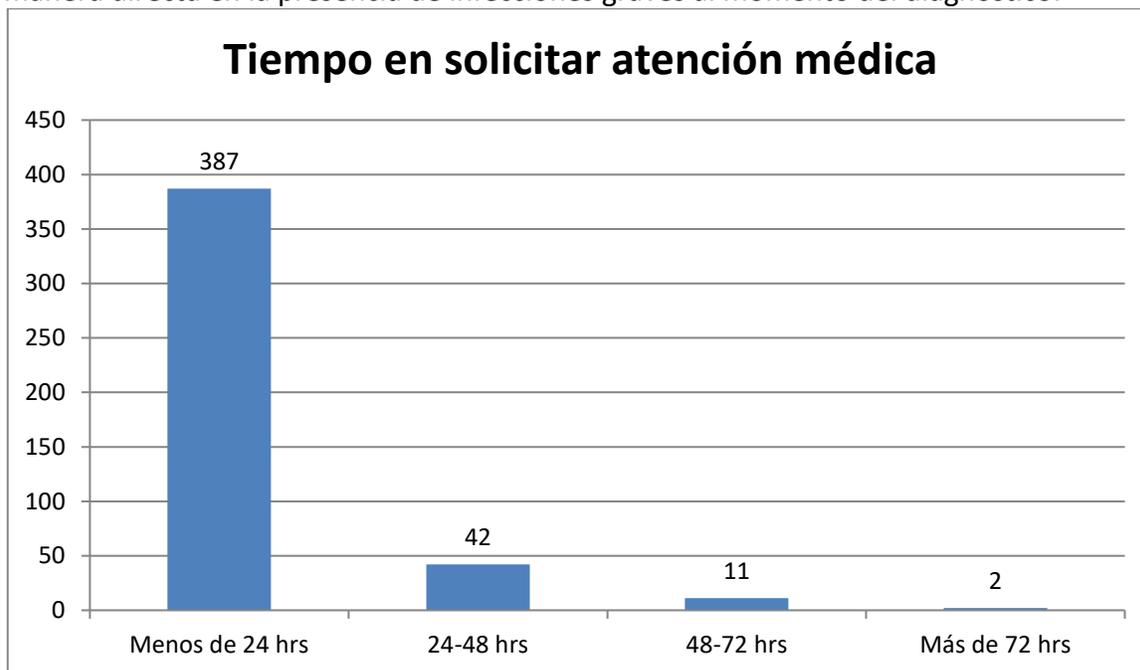
Otro factor considerado en la literatura (en este caso por las principales guías internacionales como IDSA para mayor riesgo del evento infeccioso es el nadir temprano (<7 días desde el primer día de quimioterapia). En nuestro estudio, se encontró que el 18% de los eventos infecciosos tuvieron esta característica, lo que automáticamente clasificaban a estos eventos como de alto riesgo. Sin embargo, al momento de elegir tratamiento, tampoco se tomó en cuenta este factor^{4, 5, 7, 9, 14, 22}.

La presencia de neutropenia profunda es muy elevada en nuestra población, presentándose en 57% de los episodios de neutropenia y fiebre, lo cual discrepa totalmente de la literatura internacional (Estados Unidos, España) e incluso nacional (CMN Siglo XXI, Hospital Infantil de México), que reportan la presencia de esta en un 20-40% de

los episodios^{2, 4-6, 9}. Para conocer la causa de lo anterior habría que investigar el tipo de quimioterapia, la congruencia del tratamiento de las leucemias en nuestro hospital con las guías internacionales o si al momento de inicio de la quimioterapia el paciente no presentaba factores que la contraindicaban, entre otras variables, para lo cual sugerimos otra investigación enfocada exclusivamente en este sentido. La elevada tasa de neutropenia profunda puede condicionar en nuestra población la bacteremia por gérmenes multirresistentes y de más difícil tratamiento.

El 23% de los pacientes presentaron fiebre mayor a 39 grados o persistente y de difícil control, catalogando a este grupo igualmente como de alto riesgo^{4, 5, 7, 14}. Lo anterior concuerda con el número que se reporta más adelante de infecciones consideradas con evolución tórpida. Sin embargo, en cuestión de tratamiento, en general tampoco esta variable fue tomada en cuenta al momento de elegir la antibioticoterapia adecuada.

Un factor que no depende del personal de la salud, pero que debe ser tomado en cuenta al momento de elegir el tratamiento adecuado, es el tiempo transcurrido desde el inicio del padecimiento actual hasta solicitar atención médica. En general podemos observar en la **gráfica 4**, que la gran mayoría de los pacientes de nuestro hospital, se encuentran bien educados en este sentido, ya que en el 87.5% de los episodios, los pacientes acudieron a recibir consulta en las primeras horas. Sin embargo el porcentaje restante influyo de manera directa en la presencia de infecciones graves al momento del diagnóstico.



Gráfica 4: Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta acudir al hospital.

Fuente: Expediente físico y electrónico (Histoclín 2.0) del Hospital del Niño DIF.

En cuanto a los patógenos causales, se logró realizar algún aislamiento en cualquier tipo de cultivo en un 28.5% de todos los episodios (**gráfica 6**), lo cual concuerda con la literatura internacional, que menciona una tasa de aislamiento de un 23%

aproximadamente^{2, 4-6, 9}. En México con amplia variación en los reportes desde el 8% hasta el 36%¹³. En este punto, es importante comentar que a la gran mayoría de los pacientes se les realizó un único hemocultivo periférico en el caso de los que no tenían catéter central, las guías IDSA recomiendan la toma de al menos 2 hemocultivos periféricos de diferente sitio para elevar la posibilidad de aislamiento del germen causal y en el caso de los pacientes con catéter venoso central, igualmente se deben tomar hemocultivos de cada lumen, práctica no llevada a cabo en nuestra institución^{2, 5, 9, 20}. Se recomienda el seguir estas sugerencias para incrementar nuestra tasa de aislamientos.

La **gráfica 6** nos describe los grupos patógenos aislados con mayor frecuencia. Los gérmenes aislados con más frecuencia fueron los gramnegativos con un 66% del total de aislamientos. En este sentido, existe discrepancia en la literatura internacional que refiere en Europa y Estados Unidos y en general en países desarrollados mayor frecuencia de agentes grampositivos. Pero concuerda con la bibliografía latinoamericana y específicamente mexicana que también se ha encontrado mayor incidencia de gérmenes gramnegativos. Lo anterior puede ser secundario al estilo y las condiciones de vida que llevan los pacientes con neoplasias en nuestro medio^{3, 9, 14, 20}. Igualmente se ha documentado mayor mortalidad en pacientes con infecciones por gramnegativos hasta del 18% (habiendo unanimidad mundial en este sentido), en este estudio la gran mayoría de los pacientes que culminaron en defunción, fue por microorganismos gramnegativos²⁰. Los principales agentes causales aislados de manera específica en los hemocultivos, también concuerdan con la literatura latinoamericana y mexicana, siendo en este caso los más importantes como podemos observar en la **tabla 1** y en la **gráfica 6**, los siguientes: *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos^{3, 9, 21}. Cabe resaltar la importancia del aislamiento frecuente de *P. aeruginosa* que en muchas ocasiones no es tomado en cuenta como agente causal frecuente. Sin embargo, ya previamente un estudio en Guadalajara en el CMN de Occidente en el año 2013, había documentado la importancia de éste patógeno en nuestra población¹⁴. Analizando lo anterior se puede esperar una gran frecuencia de infecciones graves y con alto riesgo de mortalidad y por lo tanto la necesidad de un tratamiento inicial con elevado esquema de manera prematura.

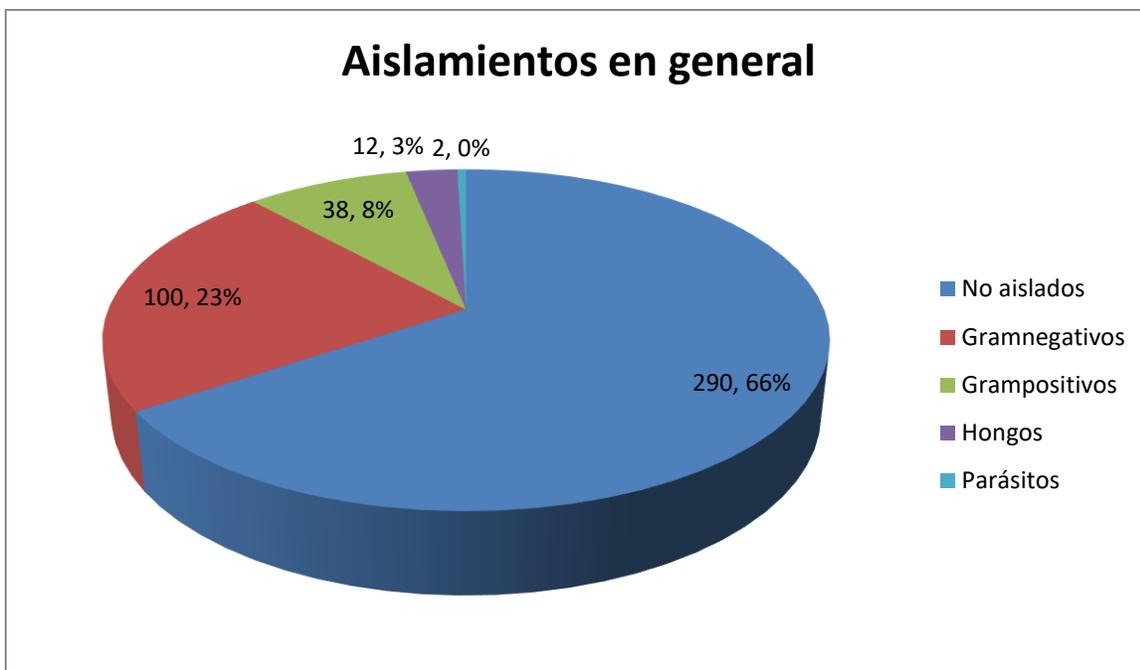


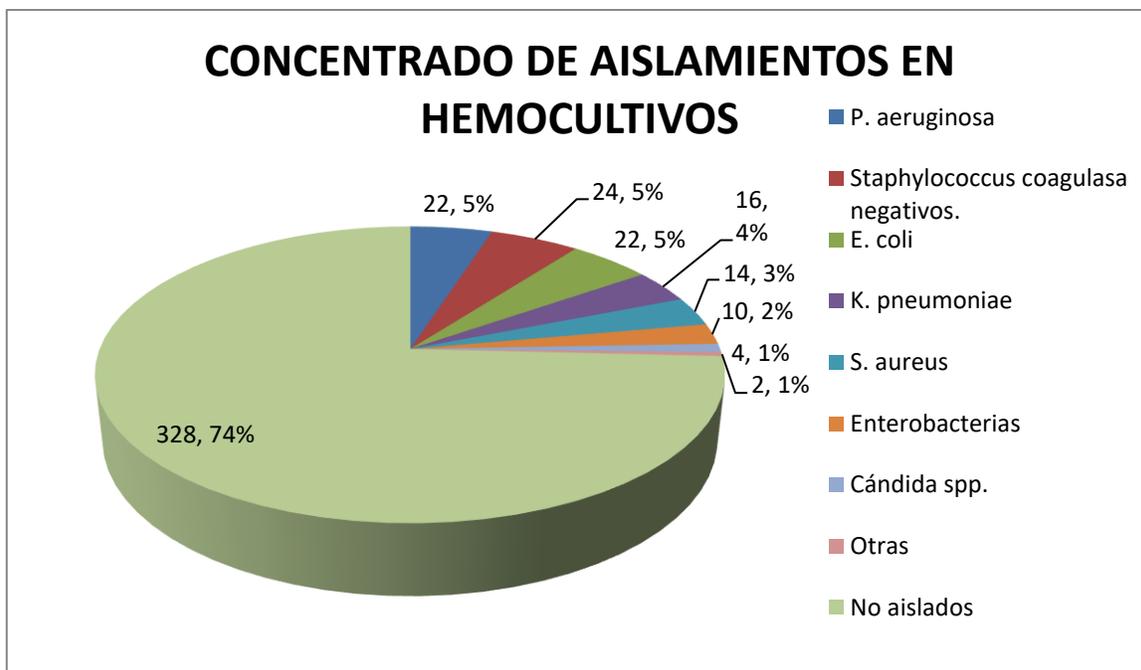
Gráfico 5: Distribución del total de aislamientos de acuerdo a grupos de patógenos.

Fuente: Expediente físico y electrónico (Histoclín 2.0) del Hospital del Niño DIF.

PATÓGENO	HEMOCULTIVO CENTRAL	HEMOCULTIVO PERIFÉRICO	HEMOCULTIVO CENTRAL Y PERIFÉRICO	TOTAL
<i>P. aeruginosa</i>	0	22	0	22
<i>Staphylococcus coagulasa negativos.</i>	2	20	2	24
<i>K. pneumoniae</i>	0	12	4	16
<i>E. coli</i>	6	12	4	22
<i>S. aureus</i>	0	12	2	14
Enterobacterias.	2	6	2	10
<i>Cándida spp.</i>	0	2	2	4
<i>S. pneumoniae</i>	0	2	0	2

Tabla 1: Distribución de aislamientos encontrados en hemocultivos.

Fuente: Expediente físico y electrónico (Histoclín 2.0) del Hospital del Niño DIF.



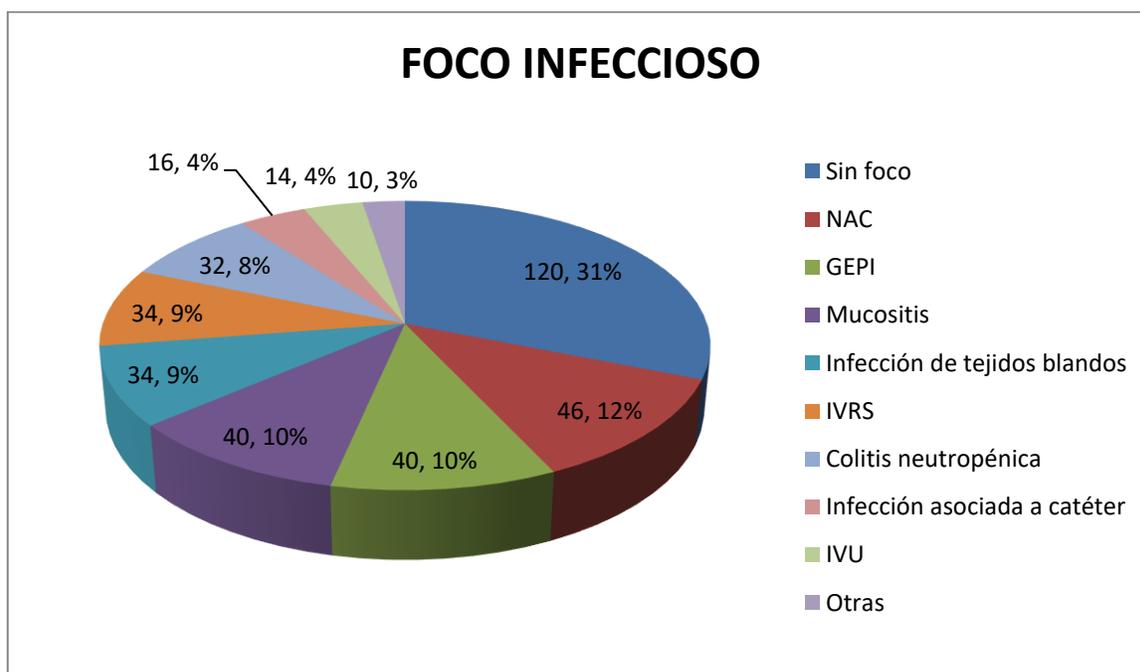
Gráfica 6: Distribución de aislamientos totales en hemocultivos.

Fuente: Expediente físico y electrónico (Histoclin 2.0) del Hospital del Niño DIF.

En nuestro estudio, los aislamientos en urocultivos fueron infrecuentes, el principal patógeno aislado como era esperado la *E. coli*. Al igual que los coprocultivos, siendo hallazgos esperados con aislamientos de *E. coli*, *K. oxytoca* y *Pseudomonas*. Lo anterior es de utilidad conocerlo ya que no se han seguido las recomendaciones de la literatura sobre cuando tomar este tipo de cultivos, únicamente se deberían realizar en pacientes que presenten sintomatología asociada^{2, 5, 9, 20}. Los otros cultivos varían entre esputo o de improntas, aislándose patógenos en cantidades escasas, pero que fueron importantes para dirigir el tratamiento y la solicitud de este tipo de cultivos, si fue de acuerdo a hallazgos clínicos muy precisos, pero que en su mayoría continuaron con la misma representación de la mayoría de aislamientos (*E. coli* y *P. aeruginosa*).

En cuanto a la evolución clínica de los eventos infecciosos de nuestro estudio, el 22% fueron consideradas infecciones graves, este porcentaje concuerda con lo anteriormente discutido y los porcentajes presentados de los diferentes factores de riesgo, especialmente la fiebre mayor a 39 grados o persistente, el grupo de lactantes y adolescentes, los pacientes con recaída, etc. El anterior, es un porcentaje bastante elevado que se debe tener en cuenta al momento de elegir el manejo antimicrobiano ya que 2 de cada 10 pacientes van a presentar complicaciones graves como choque séptico o necesidad de ingreso a terapia intensiva pediátrica. Tomando en cuenta los diferentes factores que convierten a un evento en alto riesgo, se puede prever esta situación y dar un tratamiento de mayor calidad a estos pacientes. Nuestro estudio no concuerda con la bibliografía en el sentido de que se encontró foco infeccioso en el 82% de los eventos, cuando la literatura de Estados Unidos y europea menciona que normalmente hay evidencia de foco infeccioso en un 23% aproximadamente, sin embargo no se encontraron

reportes de este aspecto en literatura mexicana^{2, 4-6, 9}. Lo anterior quizá pueda explicarse en que varios de los eventos tenían un foco dudoso y los criterios diagnósticos de dicha infección en específico no se completaban, sin embargo, el análisis de estas causas se encuentra fuera de nuestros objetivos y se sugiere la realización de otra investigación al respecto. Por último, en cuanto a los episodios en que sí se encontró algún foco, nuestros hallazgos concuerdan con la literatura, encontrando como se aprecia en la **gráfica 7**, mayor incidencia de neumonía, gastroenteritis, mucositis, infección de tejidos blandos, infección de vías respiratorias superiores, colitis neutropénica²⁹. Como es de esperarse, varios de los diagnósticos específicos se realizaron durante el curso de la estancia hospitalaria y no necesariamente al llegar a urgencias, por lo que debe recalcar la importancia de la revisión diaria y periódica de este tipo de pacientes.



Gráfica 7: Distribución del foco infeccioso en los episodios de neutropenia y fiebre.

Fuente: Expediente físico y electrónico (Histoclin 2.0) del Hospital del Niño DIF.

En la **tabla 2**, se desglosan los patrones de sensibilidades y resistencias encontrados en los antibiogramas de los aislamientos. Son bastante diferentes de acuerdo al germen aislado. En el caso de la *Pseudomonas aeruginosa* la gran mayoría son sensibles a los antibióticos específicos para este microorganismo, es decir ceftazidima, cefepime, carbapenémicos, quinolonas y aminoglucósidos. Por lo tanto, no existen problemas de resistencia antimicrobiana en los pacientes con infecciones por éste patógeno, sin embargo por obvias razones el tratamiento con ceftriaxona o cefotaxima es impensable. En cuanto a la *E. coli*, se reporta mayor resistencia, por ejemplo la gran mayoría son resistentes a ceftriaxona y cefotaxima y la mitad de los aislamientos son resistentes a ceftazidima, cefepime y quinolonas; por el contrario, todas son sensibles a carbapenémicos y aminoglucósidos. Lo anterior nos traduce que las cepas de *E. coli* en nuestra población pueden ser de difícil manejo y requerir esquemas amplios. En el caso de la *K. Pneumoniae*,

igualmente se reporta una gran resistencia a ceftriaxona y cefotaxima pero la gran mayoría o todas siendo sensibles a ceftazidima, cefepime, carbapenémicos, quinolonas y aminoglucósidos. En el último caso de los gramnegativos, las *enterobacterias spp* son resistentes igualmente a cefalosporinas de tercera generación y sensibles al resto de antibióticos. Lo anterior, se traduce en que cuando se realizan aislamientos de gérmenes gramnegativos, no es conveniente la utilización ni de ceftriaxona ni de cefotaxima, y puede tampoco ser conveniente incluso la utilización de ceftazidima y cefepime, de acuerdo al germen aislado. En la **tabla 3**, se desglosan los patrones de sensibilidad y resistencia de los gérmenes grampositivos. Tanto el *S. aureus* como los *Staphylococcus coagulasa negativos*, son en general resistentes a oxacilina, con resistencia intermedia a clindamicina pero sensibles a vancomicina, linezolid y rifampicina. Lo anterior, se traduce en que cuando se aísla un germen grampositivo en estos pacientes es conveniente no retrasar el inicio de vancomicina, pero por otro lado, sería escasa la necesidad de otros antibióticos de más amplio espectro.

PATOGENO	CEFTRIAXONA Y CEFOTAXIMA	CEFTAZIDIMA	CEFEPIME	CARBAPENÉMICOS	QUINOLONAS	AMINOGLUCÓSIDOS
<i>P. aeruginosa</i>	Resistentes: 22 (100%)	Resistentes: 8 (36%) Sensibles: 16 (64%)	Sensibles: 22 (100%)	Sensibles: 22 (100%)	Sensibles: 22 (100%)	Sensibles: 22 (100%)
<i>E. coli</i>	Resistentes: 22 (92%) Sensibles: 2 (8%)	Resistentes: 12 (50%) Sensibles: 12 (50%)	Resistentes: 12 (50%) Sensibles: 12 (50%)	Sensibles: 24 (100%)	Resistentes: 14 (58%) Sensibles: 10 (42%)	Sensibles: 24 (100%)
<i>K. pneumoniae</i>	Resistentes: 12 (85%) Sensibles: 2 (15%)	Resistentes: 2 (15%) Sensibles: 12 (85%)	Resistentes: 2 (15%) Sensibles: 12 (85%)	Sensibles: 14 (100%)	Sensibles: 14 (100%)	Sensibles: 14 (100%)
Enterobacterias.	Resistentes: 4 (66%) Sensibles: 2 (34%)	No solicitado	Resistentes: 1 (17%) Sensibles: 5 (83%)	Resistentes: 2 (34%) Sensibles: 4 (66%)	Resistentes: 2 (34%) Sensibles: 4 (66%)	Resistentes: 1 (17%) Sensibles: 5 (83%)

Tabla 2: Patrones de sensibilidad y resistencia de los principales gérmenes gramnegativos.

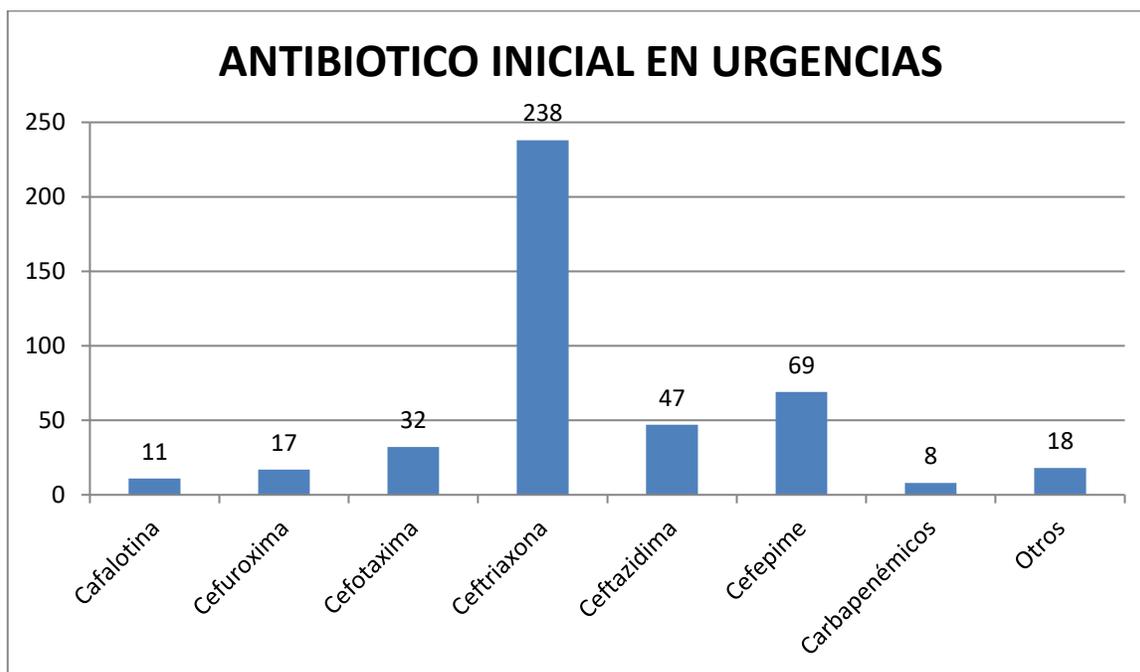
Fuente: Expediente físico y electrónico (Histoclín 2.0) del Hospital del Niño DIF.

PATOGENO	OXACILINA	CLINDAMICINA	VANCOMICINA	LINEZOLID	RIFAMPICINA
<i>Staphylococcus coagulasa negativos.</i>	Resistentes: 10 (71%) Sensibles: 4 (29%)	Resistentes: 5 (36%) Sensibles: 9 (64%)	Sensibles: 14 (100%)	Sensibles: 14 (100%)	Resistentes 2 (14%) Sensibles: 12 (86%)
<i>S. aureus</i>	Resistentes: 4 (33%) Sensibles: 8 (67%)	Resistentes: 7 (58%) Sensibles: 5 (42%)	Resistentes: 2 (17%) Sensibles: 10 (83%)	Resistentes: 1 (8%) Sensibles: 11 (92%)	Resistentes: 2 (17%) Sensibles: 10 (83%)

Tabla 3: Patrones de sensibilidad y resistencia de los principales gérmenes grampositivos.

Fuente: Expediente físico y electrónico (Histoclín 2.0) del Hospital del Niño DIF.

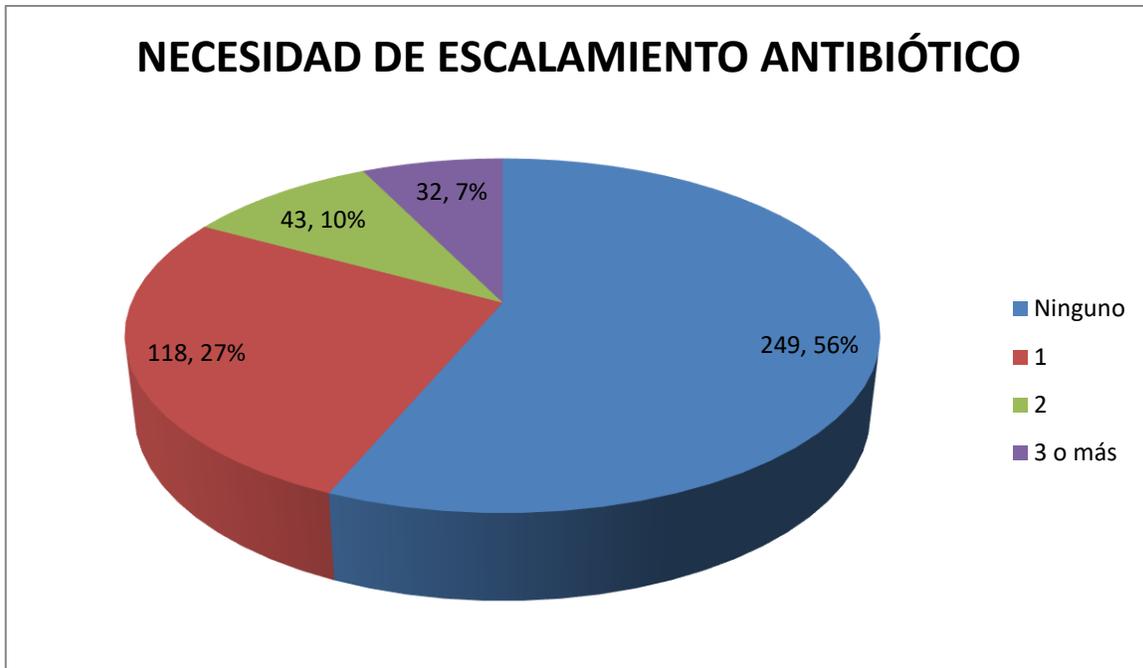
A pesar de lo discutido anteriormente, nos damos cuenta de acuerdo a los resultados, que en la práctica, la gran mayoría de los pacientes iniciaron manejo con cefalosporina de tercera generación, principalmente ceftriaxona, e incluso un número pequeño pero de llamar la atención es los que iniciaron cefalosporina de segunda y hasta de primera generación (**gráfica 8**). Por el contrario, muy pocos iniciaron con antibióticos de más amplio espectro.



Gráfica 8: Antibiótico inicial utilizado para el tratamiento en el servicio de urgencias.

Fuente: Expediente físico y electrónico (Histoclín 2.0) del Hospital del Niño DIF.

Por último, en la **gráfica 9** podemos analizar la necesidad de escalamiento antibiótico, encontrando que hasta el 44% de los pacientes requirieron al menos un escalamiento antibiótico, tasa demasiado elevada. Lo anterior sin tomar en cuenta únicamente los aislamientos en cultivos, sino también la evolución clínica de los pacientes. El antibiótico que en más ocasiones requirió escalar el manejo fue la ceftazidima, seguida del cefepime y después por ceftriaxona y cefotaxima, sin embargo esto es secundario a que en los pocos pacientes que se inició manejo con ceftazidima y cefepime, eran infecciones ya graves desde el ingreso, incluso con choque séptico y por el contrario, muchos pacientes que iniciaron ceftriaxona y cefotaxima eran infecciones incluso que se pueden catalogar de bajo riesgo pero en las que se decidió hospitalizar al paciente. De cualquier manera el 38% de necesidad de escalar manejo antibiótico con cefalosporina de tercera generación es muy elevado ya que en 4 de cada 10 pacientes, la recuperación se retrasa, la estancia hospitalaria se prolonga y existen más posibilidades de complicaciones graves.



Gráfica 9: Número de escalamientos antibióticos durante el curso de la infección.

Fuente: Expediente físico y electrónico (Histoclín 2.0) del Hospital del Niño DIF.

Por todo lo comentado, sugerimos individualizar cada evento infeccioso a fin de elegir el antibiótico inicial adecuado. Sin embargo, en los pacientes considerados con infecciones de alto riesgo, se recomienda iniciar manejo con carbapenémicos y de acuerdo a evolución, resultados de cultivos y sensibilidades desescalar el manejo en caso necesario. Por lo tanto, nos debemos apegar a las recomendaciones IDSA, sociedad latinoamericana de infectólogos pediatras y guías europeas que recomiendan el inicio del manejo empírico con ceftazidima, cefepime, carbapenémicos o piperacilina/tazobactam^{1-4, 9, 12, 13, 20, 24-27}.

FASE FINAL

CONCLUSIONES

- La neutropenia y fiebre es la complicación más frecuente en los pacientes con leucemia aguda.
- Es frecuente la presencia de factores que catalogan al episodio como de alto riesgo, siendo los más comunes el nadir temprano, la neutropenia profunda, la fiebre de más de 39 grados, entre otros.
- Los gérmenes causales más frecuentemente aislados fueron los gramnegativos, principalmente *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* y en segundo lugar los grampositivos, específicamente *S. aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativos.
- Los patrones de sensibilidades y resistencias varían de un microorganismo a otro, pero en general los microorganismos gramnegativos son resistentes a cefalosporinas de tercera generación, los grampositivos son resistentes a oxacilina y clindamicina y los hongos no muestran resistencia *in vitro*.
- Es necesario individualizar cada episodio de neutropenia y fiebre para decidir el manejo empírico idóneo en el servicio de urgencias pero se deben seguir las recomendaciones de las guías internacionales.
- Es necesario la realización de un estudio prospectivo en este mismo sentido para confirmar los hallazgos encontrados.

RECOMENDACIONES:

Se recomienda la realización de un estudio prospectivo con estos mismos objetivos con el fin de confirmar los hallazgos realizados en este estudio. Igualmente se recomienda realizar otros estudios con esta misma población de pacientes para evaluar otros aspectos que pueden influir en el desenlace de los episodios de neutropenia y fiebre, por ejemplo el tipo de quimioterapia utilizada, entre otros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Meidani M, Khorvash F, Abolghasemi H, Jamali B. Procalcitonin and quantitative c reactive protein role in the early diagnosis of sepsis in patients with febrile neutropenia.
- 2.- Freifild A, Bow E, Sepkowitz K, et. Al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious Disease Society of America. CID. Febrero 2011; 52: e56-e93.
- 3.- Carvalho L, Bittencourt H, Tibúrcio AF, Lúcio A, Teixeira MM, Cerqueira J, Nobre V. Plasma levels of procalcitonin and eight additional inflammatory molecules in febrile neutropenic patients. CLINICS 2011; 66(10): 1699-1705.
- 4.- Asturias EJ, Corral JE, Quezada J. Evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia. Current Oncology 2010; 17(2): 59-63.
- 5.- Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Payá E. Tratamiento selectivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Comité de Infectología, Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA). Rev Chil Infect 2004; 21(3): 213-222.
- 6.- Miedema K, M. de Bont E, Oude R, Van Vliet M, Oude C, Kamps W, Tissing W. The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and Strem-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. Support Care Cancer 2011; 19: 1593-1600.
- 7.- Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, et al. Risk prediction in pediatric cancer patients with fever and neutropenia. Pediatric Infect Dis J 2010; 29: 53-59.
- 8.- Swati M, Gita N, Sujata B, Farah J, Preeti M. Microbial Etiology of Febrile Neutropenia. Indian J Hematol Blood Transfus. Abril-Junio 2010; 26(2): 49-55.
- 9.- Paganini H, Santolaya ME, Alvarez M, Araña M, Arteaga R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.
- 10.- Owen J, Lamoth F, Bally F, Knaup M, Calanca T, Marchetti O. Monitoring Procalcitonin in Febrile Neutropenia: What Is Its Utility for Initial Diagnosis of Infection and Reassessment in Persistent Fever? PlosOne Abril 2011; 6(4): e18886.
- 11.- Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Kumar D, Gaur A. Etiology and Clinical Course of Febrile Neutropenia in Children with Cancer. J Pediatr Hematol Oncol. Septiembre 2009; 31(9): 623-629.
- 12.- Sung L, Johnston DL. Approach to febrile neutropenia in the general paediatric setting. Paediatr Child Health Enero 2007; 12(1): 19-21.
- 13.- Rodríguez Y, Dorantes E, Moreno S, Avilés MJ. Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Gaceta Mexicana de Oncología. 2013; 12(3): 150-155.
- 14.- Lona JC, Marín M, Cordero A, Gaitán J. Frecuencia de factores de riesgo para bacteremia en niños con cáncer, neutropenia y fiebre en un hospital de tercer nivel del occidente de México. Bol Med Hosp Infant Mex 2013; 70(4): 304-309.

- 15.- Phillips R, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Performance of Risk Prediction Rules in Children and Young People with Febrile Neutropenia. *Mayo* 2012; 7(5): e38300.
- 16.- Phillips B, Selwood K, Lane SM, Skinner R, Gibson F, Chisholm JC. Variation in policies for the management of febrile neutropenia in United Kingdom Children's Cancer Study Group centres. *Arch Dis Child* 2007; 92:4 95-498.
- 17.- Yong D, Lee Y, Ahn S, Hee Y, Soo K. The Usefulness of Procalcitonin and C-Reactive Protein as Early Diagnostic Markers of Bacteremia in Cancer Patients with Febrile Neutropenia. *Cancer Res Treat.* 2011; 43(3): 176-180.
- 18.- Phillips R, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Medicine* 2012; 10:6.
- 19.- Phillips B, Wade R, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the discriminatory performance of risk prediction rules in febrile neutropenic episodes in children and young people. *Eur J Cancer* Noviembre 2010; 46(16): 2950-2964.
- 20.- Lyman GH, Rolston K. How We Treat Febrile Neutropenia in Patients Receiving Cancer Chemotherapy. *Journal of Oncology Practice.* Mayo 2010; 6(3): 149-152.
- 21.- Herrera V. Agentes etiológicos, sensibilidad y resistencia de los microorganismos aislados en los pacientes onco-hematológicos con neutropenia y fiebre, en el Hospital del Niño DIF del 1 de diciembre de 2011 al 31 de diciembre de 2012. Tesis
- 22.- Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European Guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; 98(12): 1826-1835.
- 23.- Penagos M, Villasís MA, Miranda MG, Tapia A, Rivera H, Bernaldez R, et al. Utilidad de la proteína C reactiva para el diagnóstico de infección bacteriana en el paciente pediátrico con cáncer, fiebre y neutropenia. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69(5): 376-383.
- 24.- McCavit TL, Winick N. Time-to-Antibiotic Administration as a Quality of Care Measure in Children with Febrile Neutropenia: A Survey of Pediatric Oncology Centers. *Pediatr Blood Cancer.* Febrero 2012; 58(2): 303-305.
- 25.- Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European Guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* 2013; 98(12): 1826-1835.
- 26.- Giurici N, Zanazzo GA. Consensus on diagnosis and empiric antibiotic therapy of febrile neutropenia. *Pediatric Reports* 2011; 3(4): 11-12.
- 27.- Aslan S, Caglar E, Yis R, Degirmenci S, Arman D. Bacterial Spectrum and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Bloodstream Infections in Children with Febrile Neutropenia: Experience of Single Center in Southeast of Turkey. *Indian J Microbiol* Abril-Junio 2012; 52(2): 203-208.
- 28.- Hodgson H, Grundy PE, Robinson JL. Early discontinuation of intravenous antimicrobial therapy in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *BMC Pediatrics* 2005; 5(10): doi:10.1186/1471-2431-5-10.

- 29.- Rivera R, Hemato-oncología Pediátrica Principios Generales. 1ra ed. México: Editores de Textos Mexicanos; 2006. pp 84-121.
- 30.- Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Payá E. Tratamiento selectivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Comité de Infectología, Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA). Rev Chil Infect 2004; 21(3): 213-222.
- 31.- Haeusler G, Phillips R, Lehrnbecher T, Thursky K, Sung L, Ammann R. Core Outcomes and Definitions for Pediatric Fever and Neutropenia Research: A Consensus Statement From an International Panel. Pediatr Blood Cancer 2015; 62: 483-489.