

## Neutropenia febril en menores con Leucemia linfoblástica aguda

Amara Hormaechea S.<sup>1</sup>, Pilar Martínez D.<sup>2,4</sup>, Paola Zolezzi R.<sup>1,2</sup>,  
Isabel Folatre B.<sup>2,4</sup>, María Carolina Cruz P.<sup>3</sup>, Nora Leal A.<sup>5</sup>,  
Viviana Badilla M.<sup>6</sup>, Paola Saldivia U.<sup>6</sup>

### Resumen

**Introducción:** La neutropenia febril es la primera manifestación de una infección potencialmente letal en pacientes en quimioterapia por cáncer. **Objetivo:** Analizar el perfil de los episodios de neutropenia febril en pacientes menores de 15 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda estudiados en Valdivia. **Pacientes y método:** Se analizaron 150 episodios de neutropenia febril en 47/51 menores de 15 años tratados según Protocolo de Leucemia Linfoblástica Infantil, PINDA 96 MINSAL, en el Hospital Clínico Regional de Valdivia (1996-1999). **Resultados:** La neutropenia fue severa: RAN < 500/mm<sup>3</sup> en el 71,4% (107/150). Se estableció el foco de origen en el 72,6% (109/150), dado por patología respiratoria en el 53,4% (80/150). Se identificó el agente infeccioso en el 29,3% (44/150), con predominio de gram (+), seguido de gram (-) y hongos. Se determinó una infección del torrente sanguíneo en el 11,4% (17/150), de éstas el 47,1% se debió a bacilos gram (-), cocáceas gram (+) 35,3%, *Cándida* sp 11,8%, bacilos gram (+) 5,8%. El tratamiento con Cloxacilina 100 mg/kg/día/ev + Amikacina 15 mg/kg/día/ev fue efectivo en el 66% (99/150) de los episodios. Aumentó al 94% (141/150) al agregarse Ceftriaxona 100 mg/kg/día ev. **Conclusiones:** Se obtuvo una adecuada identificación del foco infeccioso en pacientes neutropénicos febriles portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda, lográndose su control con el esquema antibiótico utilizado.

**(Palabras clave:** neutropenia febril, leucemia linfoblástica aguda, cáncer, médula ósea).

Rev Chil Pediatr 75 (2); 146-152, 2004

### Febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL)

**Introduction:** Febrile neutropenia is the first manifestation of a life threatening infection in patients undergoing chemotherapy. **Objectives:** an analysis of the profile of febrile neutropenic episodes in patients under 15 years treated for ALL in Valdivia. **Patients and methods:** We reviewed 150 episodes in children enrolled in the ALL childrens protocol PINDA 96 MINSAL at the Regional Clinical Hospital Valdivia between 1996 and 1999. **Results:** 71.4% of episodes

1. Médico. Instituto de Pediatría. Universidad Austral de Chile.
2. Médico. Instituto de Hematología "R. Virchow". Universidad Austral de Chile.
3. Médico. Unidad de Infecciones Intrahospitalarias. Hospital Clínico Regional Valdivia.
4. Médico. Unidad de Medicina Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Regional Valdivia.
5. Médico. Enfermera Universitaria. Unidad de Infecciones Intrahospitalarias. Hospital Clínico Regional Valdivia.
6. Médico. Enfermera Universitaria. Unidad de Medicina Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Regional Valdivia.

Trabajo recibido el 17 de junio de 2003, devuelto para corregir el 25 de julio de 2003, segunda versión el 16 de enero de 2004, aceptado para publicación el 26 de enero 2004.

were during severe neutropenia (RAN  $<500/\text{mm}^3$ ). The source of the infection was established in 72.6% of cases, the most frequent focus was respiratory 53.4% (80/150). The causative organism was identified in 29.3%, with a predominance of gram + followed by gram- and fungi. 11.4% had positive blood cultures, 46% being gram -- bacilli, 34.6% gram + cocci, 11.8% *Candida* and 3.8% gram + bacilli. Treatment with iv cloxacillin 100 mg/kg/day and iv amikacin 15 mg/kg/day was successful in 66%, increasing to a 94% success rate with the addition of iv ceftriaxone 100 mg/kg/day. Conclusions: We obtained an appropriate identification of the infective focus in febrile neutropenic episodes in patients with ALL, and an adequate control with combined antibiotic therapy.

(**Key words:** acute febrile neutropenia, acute lymphoblastic leukemia, cancer, bone marrow).  
*Rev Chil Pediatr* 75 (2); 146-152, 2004

## INTRODUCCIÓN

A pesar del considerable progreso existente actualmente en el manejo de los episodios de neutropenia febril (NF) en los pacientes con cáncer, la infección bacteriana continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en este grupo<sup>1,2</sup>. En los menores con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), la infiltración medular inicial unida a la terapia mielosupresiva conducente a inducir una remisión, se asocia con neutropenias de duración y grado variable. Desde los 15 días de vida hasta el año de edad se considera neutropenia al recuento de neutrófilos menor de 1 000/ $\text{mm}^3$  y en el mayor de 1 año, cuando existe un recuento inferior a 1 500/ $\text{mm}^3$ . El espectro de patógenos involucrado en las infecciones microbiológicamente documentadas ha cambiado a través de los años, pasando desde aerobios gram (-), *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* predominantes en la década de los 70, a casi un único gram (+) en los 80<sup>2,3</sup>. Actualmente los estafilococos coagulasa (-), principalmente *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus  $\alpha$  hemolyticus* constituyen la mayoría de las bacteremias en los neutropénicos y en menor grado otros patógenos gram (+) emergentes, *Stomatococcus mucilaginosus*, *Bacillus* sp, *Corynebacterium jeikeium* y *Clostridium* sp, entre otros<sup>4</sup>. En la década de los 90, resurgen los bacilos gram (-) como *Enterobacter* sp y enterococos frecuentemente resistentes a glicopéptidos, produciéndose además un aumento de infecciones por levaduras y hongos filamentosos<sup>5</sup>. Adquieren una importancia creciente los patógenos virales, actualmente identifi-

cables<sup>6</sup>. Este cambio en el patrón de las infecciones se atribuye al uso de antibióticos orales profilácticos contra organismos endógenos gram (-)<sup>7</sup>, al daño de la mucosa orofaríngea y gastrointestinal producido por la quimioterapia (QT) que permite la traslocación, principalmente de estreptococos y de candidas al torrente sanguíneo, al uso de catéteres venosos centrales (CVC) de larga duración y a la administración de nutrición parenteral<sup>6-9</sup>. La NF es la primera manifestación de una infección potencialmente letal en el paciente con cáncer, lo que obliga a realizar un examen físico y una exploratoria acuciosa, iniciando un tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro, destinado a controlar principalmente las infecciones bacterianas invasoras (IBI)<sup>7</sup>. El objetivo de nuestra revisión es delinear el perfil de los episodios de NF en los pacientes menores de 15 años con diagnóstico de LLA, tratados en el Hospital Clínico Regional de Valdivia (HCRV), Centro de Referencia para las Regiones X, XI y XII, del Programa Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA), MINSAL-CHILE.

## PACIENTES Y MÉTODO

Estudio descriptivo de los episodios de NF en menores de 15 años hospitalizados con diagnóstico de LLA en el HCRV, entre enero de 1996 y diciembre de 1999, tratados de acuerdo al Protocolo de Estudio y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Infantil, LLA PINDA 96 MINSAL<sup>10</sup>, mediante la revisión de sus fichas clínicas. Definiciones: fiebre: T<sup>o</sup> axilar mayor a 38,5° C, o dos registros térmicos de 38° C obtenidos con

cuatro horas de intervalo; neutropenia (N) leve: 1 500 a 1 000 neutrófilos/mm<sup>3</sup>, N moderada entre 1 000 y 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> y N severa: valores inferiores a 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>. Se analizaron sexo, edad, presencia de CVC de larga duración, tipo Hickman, número de episodios de NF por paciente, focos clínicos sugerentes de infección oral o bucofaringea, pulmonar, cutáneo o de partes blandas, gastrointestinal y otros; diagnóstico microbiológico obtenido por hemocultivos, urocultivo, cultivo de frotis faríngeo, cultivo de LCR, coprocultivo, cultivo de piel, hemocultivo cuantitativo de CV a nivel central y periférico; hemograma con recuento diferencial de blancos, PCR (Laboratorio HCRV = valor de referencia normal < 0,5 mg/dl); Rx de tórax; tipo y respuesta a antibióticos; mortalidad debida a infecciones. El tratamiento antibiótico empleado establecido en el año 1995 e incorporado en las Normas de Uso Antibiótico –Comité de Farmacia CRV– 1996<sup>11</sup>, contempla Cloxacilina 100 mg/kg/día/ev + Amikacina 15 mg/kg/día/ev como esquema de primera línea. Si la evolución clínica es desfavorable, con persistencia de fiebre mayor a 72 horas de iniciada la terapia, se agrega Ceftriaxona 100 mg/kg/día/ev, (segunda línea). Si la fiebre se prolonga más de 96 horas o hay aparición de signos de mayor gravedad, cultivos positivos para bacterias gram (+) antes de la identificación definitiva y de los test de susceptibilidad, sospecha clínica de infección relacionada a CVC como bacteremia o celulitis, colonización con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina o neumococo resistente a penicilinas o cefalosporinas, hipotensión, quimioterapias intensivas que producen mucositis o que aumentan el riesgo de infección por *Streptococcus viridans*, se cambia a tratamiento de tercera línea con Vancomicina 40 mg/kg/día/ev + Ceftazidima 100 mg/kg/día/ev. Esta última se plantea frente a *Pseudomona aeruginosa* sensible a Ceftazidima y resistente a Ceftriaxona<sup>7</sup>. Frente a la sospecha o confirmación de infección por hongos, se indica el uso de Fluconazol 5 mg/kg/día/ev<sup>7</sup>. Estos esquemas se modifican de acuerdo a resultados de la exploratoria y documentación del foco infeccioso. Para la evaluación estadística se usó el test de Fischer, se compararon los intervalos de confianza del 95% de las proporciones mediante el programa STATA 6.0.

## RESULTADOS

Entre enero de 1996 y diciembre de 1999, ingresaron al HCRV 52 pacientes con diagnóstico de LLA. Se excluyó un paciente por traslado a otro centro en fase inicial de su terapia. Todos los pacientes (n = 51) presentaron episodios de N durante el tratamiento de su LLA. En 4 de ellos (8,7%) la N no se acompañó de fiebre. El universo analizado de pacientes con NF (n = 47) (91,3%) es de 35 varones, edades entre 1 y 15 años. Se registraron 150 episodios de NF. La moda fue de 2 episodios por paciente: 1-9. Nueve pacientes presentaron un sólo episodio de NF. En el 71,4% (107/150) la neutropenia fue severa, en 13,3% (20/150) moderada y en un 15,3% leve (23/150). *Foco clínico*: El origen de la fiebre se identificó en el 72,6% (109/150) episodios de NF, debida a patología respiratoria en un 53,4% (80/150). Se documentó infección del torrente sanguíneo en el 11,4% (17/150), asociándose a uso de CVC en el 2,7% (4/150). Se comprobó foco cutáneo en un 2,7%, digestivo en 2,0%, urinario 2,0%, meníngeo 0,6% y óseo 0,6%. No se encontró el foco infeccioso en el 26,7% (40/150), no consignándose el dato en un episodio de NF (tabla 1). *Diagnóstico microbiológico*: Foco respiratorio. -Cultivo faríngeo: Se tomaron 89 cultivos faríngeos siendo positivos para microorganismos patógenos el 19,1% (17/89), comprobándose en 13/17: *Streptococcus* no A, no B, no D, en 10 de ellos, *Streptococcus pneumoniae* en 1, *Staphylococcus coagulasa* (-) 1 y *Candida* sp en 1. En tres pacientes, los cultivos (+) se consideraron colonización por tener otro foco evidente de infección: en el 1º *Pseudomona aeruginosa* + *Klebsiella pneumoniae*; el 2º con *Streptococcus pyogenes* y el 3º con *Streptococcus pneumoniae*. -Cultivo ótico: Se cultivaron 7 de 12 focos clínicos de otitis media aguda, comprobándose *Streptococcus pneumoniae* en 2 y *Staphylococcus aureus* en 1. Se consideró contaminación un caso con cultivo *Staphylococcus coagulasa* (-). Estos aislamientos bacterianos corresponden al 20% de la patología respiratoria diagnosticada. Sepsis. -Hemocultivos: resultados en tabla 2. -Cultivo de CVC: En los usuarios (n = 17), se realizaron 30 cultivos aislándose gérmenes en 12 de ellos: *Cándida* sp 1, *Cándida albicans* 1, *Staphylococcus aureus* 4, *Staphylococcus coagulasa* (-) 4, *Klebsiella oxytoca* 1 y *Klebsiella pneumoniae* 1.

**Tabla 1. Distribución según foco de origen en 150 episodios de neutropenia febril**

| Focos infecciosos       | Neutropenias febriles |      |
|-------------------------|-----------------------|------|
|                         | Nº                    | %    |
| Torrente sanguíneo      | 17                    | 11,4 |
| - No asociado a catéter | 13                    | 8,6  |
| - Asociado a catéter    | 4                     | 2,6  |
| Respiratorio            | 80                    | 53,4 |
| - Bronconeumonía        | 23                    | 15,4 |
| - Bronquitis            | 27                    | 18,0 |
| - Faríngeo              | 15                    | 10,0 |
| - Ótico                 | 12                    | 8,0  |
| - Sinusal               | 2                     | 1,4  |
| - Laríngeo              | 1                     | 0,6  |
| Cutáneo                 | 4                     | 2,7  |
| Digestivo               | 3                     | 2,0  |
| Urinario                | 3                     | 2,0  |
| Meníngeo                | 1                     | 0,6  |
| Óseo                    | 1                     | 0,6  |
| Sin foco                | 40                    | 26,7 |
| Dato no consignado      | 1                     | 0,6  |
| Total                   | 150                   | 100  |

**Tabla 2. Distribución de microorganismos aislados en hemocultivos de periferia y catéter venoso central (CVC)**

| Microorganismos aislados            | Hemocultivos<br>Nº | CVC<br>Nº |
|-------------------------------------|--------------------|-----------|
| <i>Escherichia coli</i>             | 4                  | 0         |
| <i>Streptococcus no A, B, ni D</i>  | 2                  | 0         |
| <i>Staphylococcus aureus</i>        | 2                  | 0         |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>     | 1                  | 0         |
| <i>Staphylococcus coagulasa (-)</i> | 1                  | 0         |
| <i>Candida sp</i>                   | 1                  | 1         |
| <i>Candida albicans</i>             | 1                  | 1         |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>        | 1                  | 1         |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>           | 1                  | 1         |
| <i>Bacillus sp</i>                  | 1                  | 0         |
| <i>Enterobacter cloacae</i>         | 1                  | 0         |
| <i>Burkholderia cepacea</i>         | 1                  | 0         |
| Total                               | 17                 | 4         |

Tabla 3. Pacientes con hemocultivos positivos y su relación con PCR según RAN

| Recuento absoluto de neutrófilos /mm <sup>3</sup> | PCR > 9 mg/dl | PCR < 9 mg/dl | P    |
|---|---------------|---------------|------|
| RAN < 500   | 3             | 2             | 1,00 |
| RAN > 500   | 8             | 4             |      |

Intervalo confianza 95% siendo significativo un valor < 0,05.

Pero sólo en 4/17 (23,5%) se diagnosticó clínica y bacteriológicamente una infección del torrente sanguíneo asociada a catéter, por *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Cándida sp*, y *Cándida albicans*. El resto se consideró bacteremia secundaria. Foco cutáneo. -Cultivo de piel: de 9 cultivos de piel procesados, en 7 se aisló microorganismo, considerándose causa de la NF en: *Staphylococcus aureus* 1, *Staphylococcus coagulasa* (-) 2, catalogándose el resto como colonización por haberse comprobado otro foco evidente: *Staphylococcus aureus* 1, *Streptococcus no A no B ni D* 1, *Klebsiella ozaenae* 1, *Enterobacter cloacae* en 1. Foco digestivo. -Coprocultivo: de 85 muestras realizadas se aisló *Escherichia coli* enteropatógena clásica en dos. Foco urinario. -Urocultivo: de 105 urocultivos realizados, en 7 hubo desarrollo de más de 100 000 col/mm<sup>3</sup>, considerándose sólo 3 de ellos como causa de NF: *Escherichia coli* 1, *Klebsiella oxytoca* 1, y aislándose 2 gérmenes en forma concomitante *Klebsiella oxytoca* y *Morganella morgani* en el tercer paciente. Foco meníngeo. -Cultivo de LCR: En todos los episodios de NF se tomaron cultivos de LCR, encontrándose *Cándida sp* en un cultivo. PCR: la relación entre PCR y NF severa e infección comprobada de torrente sanguíneo se expresa en tabla 3. Tratamiento antibiótico: en el 66% (99/150) se consideró satisfactoria la respuesta al tratamiento de primera línea con Cloxacilina + Amikacina. Al agregarse Ceftriaxona (segunda línea) hubo respuesta en 42 episodios de NF, lográndose una efectividad en el 94% (141/150). En los 9 episodios de NF restantes, se utilizó esquema de tercera línea, Vancomicina + Ceftazidima, con evolución favorable en 8 de ellos. No se obtuvo respuesta en un pa-

ciente que falleció. Mortalidad: se registró un 5,8% (3/51) de mortalidad, dada por un menor portador de síndrome de Down, cardiopatía congénita, malnutrición, con progresión de su enfermedad de base, que falleció por sepsis con compromiso meníngeo por *Candida sp*, hemocultivos (+) para *Acinetobacter lowffili* y cultivo de CVC (+) para *Staphylococcus coagulasa* (-) y por 2 pacientes que encontrándose en fase intensiva inicial de QT, fallecieron durante el mismo brote intrahospitalario de varicela, pese al empleo precoz de altas dosis de Aciclovir ev.

## DISCUSIÓN

Las infecciones continúan siendo la principal complicación de las neutropenias secundarias a la toxicidad medular de los quimioterápicos usados en el tratamiento del cáncer. Durante los episodios de neutropenia, se espera que más del 80% de los pacientes en QT intensiva desarrollen fiebre, que se asocia a infecciones microbiológicamente documentadas en un 30%, con bacteremia en la mitad de los casos. En el otro 30 a 40% se logra documentar clínicamente la infección, permaneciendo un 30% de las infecciones como fiebre de origen desconocido (FOD)<sup>4</sup>. El 100% de nuestros pacientes presentó N durante su tratamiento, en el 91,3% de ellos febril, de estos el 76,6% (en 47-90 = 36) con más de un episodio y severa en aproximadamente un 1/3<sup>4</sup>. Logramos identificar el foco de origen en el 72,6% (109/150) de los episodios de NF, con un claro predominio de la patología respiratoria (53,4%), dada principalmente por neumonía (15,4%) y bronquitis (18,1%), cifra superior al 25% de compromiso pulmonar encontra-

do por Nachman<sup>1</sup> en menores con LLA. La distribución global de las cepas en infección del torrente sanguíneo coincide en la preponderancia de *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp y *Staphylococcus aureus* con los datos conferidos por Payá en infecciones de torrente sanguíneo de niños con cáncer en cinco hospitales de Santiago<sup>12</sup>. Destaca entre nosotros la mayor presencia de candidas, de un 11,8% (n = 4/17), en relación al uso de CVC<sup>13</sup>. La relación de los valores de Proteína C obtenidos en pacientes con RAN < 500/mm<sup>3</sup> y hemocultivos positivos no nos permitió confirmarlo como factor predictivo de riesgo de enfermedad bacteriana invasora, a diferencia de lo establecido por Santolaya<sup>14,15</sup>. La respuesta a Cloxacilina/Amikacina de un 66% (99/150) que aumenta a 94% al agregar Ceftriaxona, nos ha permitido establecer que nuestras cepas estudiadas presentan una alta sensibilidad antibiótica con una resistencia global baja, lo que nos ha permitido reservar el uso de Vancomicina + Ceftazidima para el 6% de los episodios de NF restantes, disminuyendo así las posibilidades de resistencia a Vancomicina<sup>7</sup>, con un menor costo económico. En los casos que se sospechó o comprobó infección por candidas se usó Fluconazol, con buena respuesta. Nuestro hospital no diferencia los tipos de candidas, pero no se ha observado resistencia clínica, por lo que nos parece mejor reservar el uso de Anfotericina B para casos en que se sospeche cepas resistentes, esto por su mayor toxicidad hepática y renal y su mayor costo. En nuestro hospital tenemos incorporado el tomar muestras de LCR después de 5 a 7 días de NF no controlada, lo que nos permitió pesquisar un episodio de infección por *Cándida* sp en el paciente que posteriormente fallece. En pacientes con NF se han propuestos criterios de riesgo no aceptados universalmente, destinados a predecir IBI. Rubenstein<sup>16</sup>, considera pacientes de BAJO RIESGO, aquellos que presentan una duración de su N ≤ de 7-10 días, sin patologías coexistentes, con RAN < 500/mm<sup>3</sup> o con RAN < 1 000/mm<sup>3</sup>, con tendencia predictiva hacia la disminución hasta 500 o menos, episodio febril > 38,5° C, lapso de al menos 7 días de última QT, pacientes en remisión en caso de tumores sólidos y padres confiables con posibilidad de continuar terapia antibiótica oral domiciliaria<sup>16-22</sup>. Es importante valorar el recuento plaquetario que en estos casos debe

ser de > 50 000 mm<sup>3</sup> y el recuento de monocitos que debe ser > 100/mm<sup>3</sup><sup>9,15</sup>. Criterios excluyentes que confieren caracteres de ALTO RIESGO<sup>17</sup>, son coexistencia de manifestaciones severas de sangramiento, dolor abdominal, insuficiencia renal, hepática, respiratoria, mucositis, celulitis, enteritis, infecciones comprobadas mediante cultivos, compromiso pulmonar, hipotensión, hipocalcemia, hipoglicemia refractaria, estado mental alterado. En pacientes de bajo riesgo, se están utilizando diferentes esquemas de tratamientos ev. por 24 a 48 horas<sup>18-22</sup>, seguidos de tratamiento oral hasta completar 5-7 días, requiriendo un control con examen físico diario y estudio de laboratorio cada 48 horas. Dado que en nuestro grupo observamos un 13,3% de N moderada y un 15,3% de N leve, estamos actualmente aplicando los criterios antes mencionados tendientes a seleccionar al grupo de bajo riesgo susceptible de un manejo domiciliario, basándonos en experiencias nacionales<sup>22</sup>, pero considerando en forma especial, el nivel sociocultural y la extrema ruralidad de nuestros pacientes. Para pacientes con NF de alto riesgo, con RAN < 100/mm<sup>3</sup>, con menos de 10 días de haber recibido QT, con infección comprobada o con sepsis, además del tratamiento antibiótico, se recomienda el uso de factores de crecimiento de colonias de granulocitos<sup>7,23</sup>, dado que esta terapia produce un acortamiento del período de neutropenia de 3 a 2 días, disminuye los días de hospitalización de 7 a 5 días, así como los días de uso de antibióticos. Nosotros hemos utilizado Neupogen® ROCHE (5 microgramos/kg/día) en pacientes con RAN prolongado y < 100/mm<sup>3</sup> y sepsis comprobada, coincidiendo con Hughes<sup>7,23</sup> en suspenderlo una vez alcanzado un RAN > 500/mm<sup>3</sup>. Las medidas adoptadas, basadas en líneas de conducta sugeridas por comités nacionales e internacionales de enfermedades infecciosas, nos han permitido obtener resultados satisfactorios en el tratamiento de los episodios de NF en menores de 15 años con diagnóstico de LLA, valorando las variaciones individuales en cada paciente, analizando los diferentes tipos de infecciones observadas, permitiéndonos conocer las características de los organismos identificados en nuestro medio y la susceptibilidad antimicrobiana local, con el objetivo final de disminuir la morbilidad y evitar la mortalidad relacionada.

## REFERENCIAS

- 1.- *Nachman J, Honig G*: Fever and neutropenia in children with neoplastic disease. An analysis of 158 episodes. *Cancer* 1980; 45: 407-12.
- 2.- *Oppenheim B, Anderson H*: Management of febrile neutropenia in low risk cancer patients. *Thorax* 2000; 55: 563-9.
- 3.- *Lanzkowsky P*: Disorders of white blood cells. In *Lanzkowsky Philip. A Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. New York, Churchill Livingstone Inc 1995; 159-83.
- 4.- *Giamarellou H, Antoniadou A*: Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 457-82.
- 5.- *Edwards J*: International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 43-59.
- 6.- *Arola M*: Respiratory virus infections during anticancer treatment in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 690-4.
- 7.- *Hughes W, Armstrong D, Eordy G, et al*. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
- 8.- *Maertens J, Boogaerts M*: Antibiotic strategies in neutropenic patients. *Acta Clinica Belgica* 1998; 53: 168-77.
- 9.- *Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al*: A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305-11.
- 10.- *Campbell M*: Protocolo de Estudio y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Infantil. PINDA 96. Ministerio de Salud. Chile.
- 11.- *Comité de Farmacia, Hospital Clínico Regional Valdivia*: Normas de uso de medicamentos, 1996.
- 12.- *Payá E, Álvarez A, Avilés C, et al*: Agentes causantes de infecciones del torrente sanguíneo circulatorio en niños con cáncer, en cinco hospitales de Santiago (1994-1998). *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1297-304.
- 13.- *Pérez A, Contreras A, Zolezzi P, et al*: Infección por hongos en catéteres venosos centrales. *Rev Chil Pediatr* 2002; 73: 489-94.
- 14.- *Santolaya M, Álvarez A, Becker A, et al*: Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3415-21.
- 15.- *Santolaya M*: Neutropenia febril en el niño con cáncer. Conceptos actuales sobre criterios de riesgo y manejo selectivo. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1449-54.
- 16.- *Rubenstein E, Rolston K, Benjamin R, et al*: Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993; 71: 3640-6.
- 17.- *García-Carbonero R, Mayordomo J, Tornamira M, et al*: Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomised trial. *J National Cancer Institute*. 2001; 93: 31-8.
- 18.- *Paganini H, Rodríguez-Briehcke T, Zubizarreta P, et al*: Oral Ciprofloxacin in the management of children with cancer with low risk febrile neutropenia. *Cancer* 2001; 91: 1563-7.
- 19.- *Aquino V, Herrera L, Sandler E, Buchanan G*: Feasibility of oral Ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. *Cancer* 2000; 88: 1710-4.
- 20.- *Rolston K, Rubenstein E, Freifeld A*: Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. *Cancer control* 1996; 3: 366-74.
- 21.- *Rolston K*: New trends in patients management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 515-21.
- 22.- *Tordecilla J, Campbell M, Joannon S, Rizzardini C, Soto V*: Criterios de alta precoz en niños con cáncer y neutropenia febril. *Rev Chil Pediatr* 1998; 69: 247-51.
- 23.- *Ozer H, Armitage J, Bennett B, et al*: 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-85.