



Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias

Daniel Rivera-Salgado, Kathia Valverde-Muñoz y María L. Ávila-Agüero

Hospital Nacional de Niños
Carlos Sáenz Herrera. San
José, Costa Rica.

Servicio de Infectología (DRS,
MLAA).
Servicio de Hematología (KVM).

Los autores declaran no tener
conflicto de interés
No hubo fuente de
financiamiento externa.

Recibido: 6 de julio de 2017
Aceptado: 5 de enero de 2018

Correspondencia a:
Daniel Rivera
d_rivera44@hotmail.com

Febrile neutropenia in cancer patients: management in the emergency room

Febrile neutropenia is a life-threatening condition that requires immediate attention, especially in patients with chemotherapy-related neutropenia. Patients with febrile neutropenia have a much greater risk of developing bacterial disease, and fever may be the only indicator of severe bacterial infection. Adequate management of febrile neutropenia emphasizes early recognition of patients, risk stratification, and antibiotic therapy administration during the first 60 minutes of admission to an emergency room. Not all children with febrile neutropenia carry the same risk of morbidity and mortality, so in recent years, efforts have been made to distinguish between high-risk patients where more aggressive hospital management is required. In children classified as low-risk, outpatient management may be considered initially or after 72 hours, whilst high-risk patients should be hospitalized and managed with parenteral antibiotics.

Key words: neutropenia, fever, cancer, emergency department, empirical therapy, pediatrics.

Palabras clave: neutropenia, fiebre, cáncer, servicio de emergencias, tratamiento empírico, pediatría.

Introducción

Los niños con cáncer que reciben tratamiento con fármacos antineoplásicos/citotóxicos experimentan neutropenia como una consecuencia directa del mismo. Aproximadamente un tercio de estos niños desarrollan fiebre durante el período neutropénico, o tres episodios de neutropenia febril por año¹. La fiebre en el contexto de neutropenia secundaria a mielosupresión por medicamentos quimioterapéuticos es una complicación que puede amenazar la vida y requiere de atención inmediata. Su importancia radica en que este grupo de pacientes tiene un riesgo muy elevado para desarrollar enfermedades bacterianas invasoras, tanto así que el riesgo de morbilidad y mortalidad se correlaciona directamente con la intensidad y duración de la neutropenia², la fiebre puede ser el único indicador de enfermedad bacteriana grave³.

De acuerdo al Registro Oncopediátrico Hospitalario de Argentina, entre los años 2000 y 2005 se diagnosticaron 7.621 casos de cáncer en niños en ese país. Esta enfermedad representó la primera causa de muerte entre los 5 y 15 años de edad. En Chile, datos del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) estiman una incidencia de 12 a 14 casos por cada 100.000 niños bajo 15 años de edad, lo que, extrapolado a toda la población, hace esperar 500 a 600 casos nuevos por año en el país⁴.

La mortalidad asociada a neutropenia febril en pediatría se sitúa alrededor de 2-3% si los pacientes reciben

tratamiento antimicrobiano⁴, mientras que se ha reportado mortalidad de hasta 50% en pacientes que no recibieron antibioterapia durante las primeras 48 h de iniciado el cuadro⁵. Datos de mortalidad en Estados Unidos de América (E.U.A.) son muy similares a los que se reportan en América Latina, siendo la mayor parte de estudios provenientes de Chile y Argentina^{6,7}.

Algunos factores que influyen sobre la mortalidad son el tipo de malignidad (hematológica vs tumores sólidos), así como el tipo de infección y el microorganismo causal (bacilos gramnegativos vs cocáceas grampositivas)⁵.

Además de la morbilidad y mortalidad que afectan a estos pacientes, la neutropenia febril supone un alto costo en cuanto a su atención, especialmente porque con frecuencia implican hospitalizaciones prolongadas secundarias a complicaciones asociadas⁵. Sólo en el año 2012 hubo 108.419 hospitalizaciones por neutropenia relacionada con cáncer en E.U.A., de las cuales 16.859 fueron niños, con un costo total de \$2.700 millones de dólares para el sistema de salud estadounidense⁸. Afortunadamente, está bien establecido que el tratamiento antimicrobiano oportuno disminuye la mortalidad por una infección bacteriana seria de forma considerable⁹. Por otro lado, el retraso para la administración de antimicrobianos se ha correlacionado con peor pronóstico¹⁰.

Por estas razones, es de suma importancia que el médico conozca bien el manejo del niño con cáncer que se presenta con fiebre al servicio de emergencias y en el que se documenta neutropenia en el hemograma. La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo principal con-



tribuir a la continua reducción de la mortalidad asociada con esta condición, mediante un enfoque centrado en estratificación de riesgo y antibioterapia temprana de amplio espectro, basada en la evidencia y con énfasis en la población de Latinoamérica. La neutropenia febril en el paciente receptor de trasplante de precursores hematopoyéticos es un tema amplio que se sale del alcance de esta revisión y, por lo tanto, la presente se limitará a abarcar la neutropenia febril en el paciente pediátrico con cáncer y quimioterapia.

Definiciones

A pesar de que la definición varía según los autores, tradicionalmente neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos circulantes $< 1.500/\mu\text{L}$, y se diagnostica mediante el hemograma con diferencial^{11,5}:

$$\text{Neutrófilos absolutos} = \frac{(\text{leucocitos}) \times (\% \text{ de segmentados} + \text{formas inmaduras})}{\text{Valor normal: } 1.500\text{-}8.000/\mu\text{L}}$$

Según la intensidad, la neutropenia se puede clasificar en leve (1.000-1.500 neutrófilos absolutos/ μL), moderada (500-1.000 neutrófilos absolutos/ μL), grave (< 500 neutrófilos absolutos/ μL), y profunda (< 100 neutrófilos absolutos/ μL)⁴. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) define fiebre en pacientes neutropénicos como una medición única de temperatura oral por encima de 38°C por más de una hora^{3,5}. Para efectos de esta revisión, la neutropenia febril se va a definir como fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$ en dos mediciones o $\geq 38,5^\circ\text{C}$ en una medición, sumado a un recuento de neutrófilos absolutos menor de $1.000/\mu\text{L}$, ya que es por debajo de este número que hay aumento del riesgo de infección clínicamente significativa^{4,12}.

Manejo en el entorno de emergencias

Antes de confirmarse la presencia de neutropenia

En todo niño que se presenta al servicio de emergencias se debe realizar una valoración rápida y sistemática, con el propósito de reconocer condiciones graves que ameriten intervención inmediata, como insuficiencia respiratoria y *shock*, que puedan progresar eventualmente a la muerte. El modelo de evaluación recomendado por la Asociación Americana del Corazón para todo paciente potencialmente grave consiste en una evaluación general, y consta de la observación del estado general, el color de la piel, y el esfuerzo respiratorio durante los primeros segundos del encuentro con el paciente, seguido de una evaluación

primaria (valoración de la vía aérea, respiración, y circulación (ABC) para evaluar la función neurológica y cardiovascular)¹³.

Una buena apariencia o nivel de conciencia refleja una adecuada ventilación, oxigenación, perfusión cerebral, homeostasis, y función del sistema nervioso central. Por otro lado, una apariencia general anormal establece que el niño se encuentra gravemente enfermo (sin importar la causa). En cualquier niño con una apariencia general preocupante (pobre tono muscular, letargo, somnolencia, llanto inconsolable, mirada perdida, llanto débil o amortiguado) se deben iniciar medidas inmediatamente para aumentar la oxigenación, ventilación y perfusión. Dicho lo anterior, en muchos niños la fiebre puede ser la única manifestación de enfermedad grave en pacientes inmunocomprometidos por quimioterapia, y niños que inicialmente poseen un buen estado general rápidamente pueden llegar a deteriorarse¹³.

Una vez que se establece que el paciente no requiere de intervención inmediata alguna y se documenta la presencia de fiebre, se debe proceder a determinar el recuento de neutrófilos absoluto. Si se cuenta con un hemograma del mismo día, es válido utilizar el valor de neutrófilos absolutos de ese hemograma para evitar retrasos en el inicio de la terapia. Además, si es posible, se debe comparar con otros hemogramas previos recientes^{2,4}.

En pacientes que reciben quimioterapia, se debe tomar en cuenta cuándo fue la última sesión para valorar el nadir de mielosupresión². Cada esquema de quimioterapia tiene su propio nadir; sin embargo, en términos generales, el período de mayor riesgo para el desarrollo de neutropenia es 7-10 días luego de la última dosis de quimioterapia, y la recuperación suele ser 5 días después del mismo. A pesar de esto, es importante recalcar que el tipo de quimioterapéutico, así como el régimen de quimioterapia utilizado, conllevan diferentes riesgos de mielotoxicidad entre ellos y, por lo tanto, también así varía el riesgo de desarrollar neutropenia. Por ejemplo, los ciclos de quimioterapia para tumores sólidos suelen causar períodos más cortos de neutropenia en comparación con los ciclos para malignidades hematológicas⁵. Se ha observado que, de los pacientes con tumores sólidos, sólo 10-50% desarrollan fiebre y neutropenia en al menos un ciclo de quimioterapia, mientras que más de 80% de los pacientes con malignidades hematológicas desarrollan fiebre y neutropenia en al menos un ciclo de quimioterapia³.

Luego de confirmarse la presencia de neutropenia

Desde sus inicios, el manejo de la neutropenia febril en el paciente con cáncer ha dado énfasis a la identificación de los pacientes lo más pronto posible, *triage* rápido y antibioterapia durante los primeros 60 min del ingreso¹. Dicha estrategia ha hecho que la mortalidad disminuya desde 30 hasta 1% en países desarrollados en el último



siglo¹⁴. A grandes rasgos, el manejo en el entorno de emergencias del niño con cáncer, neutropenia y fiebre se podría resumir en los siguientes pasos¹⁵:

- Búsqueda de posible foco infeccioso.
- Exámenes de laboratorio.
- Estratificación de riesgo.
- Terapia antimicrobiana y adyuvante.

Búsqueda de foco infeccioso

A pesar de que generalmente la fiebre en estos niños es secundaria a una condición infecciosa benigna (por ejemplo, una virosis), hasta 20% pueden tener una infección bacteriana grave¹⁶⁻¹⁸ (Tabla 1).

Uno de los aspectos más importantes para el manejo del paciente es la búsqueda de la “puerta de entrada” de agentes infecciosos al torrente sanguíneo. Para ponerlo en perspectiva, esto es el doble de riesgo que tienen los neonatos febriles¹⁶⁻¹⁸. Debido a que la reacción inflama-

toria del paciente con neutropenia febril es escasa o está ausente, no focaliza adecuadamente las infecciones⁴. Entre los posibles focos de entrada que se deben investigar están: vía respiratoria, tracto genitourinario, piel, tracto gastrointestinal, y catéteres venosos, por lo que se debe realizar una historia clínica y examen físico minuciosos para identificar el foco de infección más probable.

En el año 2010 el Comité Nacional de Infectología Pediátrica en Argentina publicó datos sobre la epidemiología de la neutropenia febril en la primera década de este siglo, destacando un aumento en el aislamiento de bacterias cocáceas grampositivas e infecciones polimicrobianas, asociado a una disminución de las especies gramnegativas^{4,19}. Interesantemente, a partir del año 2012 ha habido un aumento en los reportes de infección por bacilos gramnegativos, así como de los episodios de bacteriemia por microorganismos multi-resistentes^{20,21}. Estas tendencias pueden deberse a muchos factores, entre los cuales se incluyen la introducción de nuevos tratamientos quimioterapéuticos, neutropenias de mayor intensidad y duración, presión de selección bacteriana por el uso de profilaxis antimicrobiana, mayor uso de catéteres venosos centrales, y prolongación de la estancia hospitalaria⁴.

La prevalencia relativa de distintos patógenos varía entre los países, e incluso entre los centros hospitalarios en una misma ciudad, por lo que es altamente recomendable realizar una vigilancia epidemiológica en forma estricta de los microorganismos identificados y de sus patrones de susceptibilidad a antimicrobianos, para realizar una terapia empírica racional y acorde a la realidad institucional⁴.

Los virus respiratorios son la causa más común de fiebre en niños inmunocompetentes, y son una causa importante de fiebre en niños neutropénicos. Entre los virus que más frecuentemente afectan niños con neutropenia febril se encuentran virus respiratorio sincial, influenza, adenovirus, parainfluenza, y metapneumovirus humano⁴. Un estudio reciente efectuado por Torres y cols., sobre 1.044 episodios de neutropenia febril en 525 niños, encontró al menos un virus respiratorio en 46% de los pacientes mediante detección de ácidos nucleicos con reacción de polimerasa en cadena²². De manera similar, Söderman y cols., evaluaron 87 episodios de neutropenia febril encontrando un virus respiratorio en 45% de los pacientes; ambas experiencias encontraron incidencias similares a las de otros estudios²³.

Muchos niños con patología oncohematológica tienen catéteres intravasculares permanentes, cuyo uso repetido aumenta el riesgo de colonización y bacteriemia. En estos niños particularmente, las infecciones de catéter pueden ser indolentes y solamente manifestarse como fiebre de bajo grado, por varios días. A pesar de esto, siempre se debe examinar minuciosamente el sitio de inserción del dispositivo y obtener hemocultivos a través del catéter².

Cualquier lesión en la piel debe estudiarse (vesículas,

Tabla 1. Probables etiologías según la condición de fondo del paciente^{2,14}

Condición de fondo	Pensar en...
Paciente oncológico con septicemia	Cocáceas grampositivas: <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> Bacilos gramnegativos: <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Catéter venoso central	<i>Staphylococcus coagulasa-negativa</i> <i>Streptococcus grupo viridans</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Lesiones en piel	<i>Staphylococcus aureus</i>
Lesiones en mucosas (úlceras, aftas)	<i>Streptococcus grupo viridans</i> Anaerobios estrictos
Antecedente de tratamiento prolongado con antimicrobianos de amplio espectro y corticosteroides	<i>Candida albicans</i> <i>Candida tropicalis</i>
Dolor pleurítico, hemoptisis, efusión pleural o infiltrado pulmonar localizado	<i>Aspergillus spp</i>
Pacientes con inmunosupresión celular, linfomas y leucemias	Considerar virus respiratorios: Adenovirus Virus respiratorio sincial Parainfluenza Metapneumovirus Influenza Herpesvirus Herpes simplex Varicela-zóster Citomegalovirus Epstein-Barr



excoriaciones, celulitis). A su vez, es importante tomar en cuenta que un paciente neutropénico puede no montar una respuesta inflamatoria evidente, y más bien puede presentar un mínimo eritema, exudados o dolor en los sitios afectados, o no tener signos inflamatorios del todo². Siempre se debe examinar detenidamente la mucosa oral y rectal en búsqueda de aftas, mucositis, úlceras bucales, fisuras o celulitis perianal².

Cabe mencionar que las infecciones invasoras por hongos son una causa importante de morbilidad en pacientes neutropénicos, llegando a tener una mortalidad hasta 30%²⁴. Estas generalmente suelen presentarse más tardíamente dentro de los episodios de neutropenia febril. Entre los agentes más frecuentes se encuentran *Candida* spp. y *Aspergillus* spp⁴. Así, se debe sospechar infección por hongos, particularmente *Aspergillus* spp, en pacientes con fiebre persistente (≥ 96 h) o recurrente, que no haya respondido a antimicrobianos de amplio espectro²⁵.

Otros potenciales causantes de la fiebre en estos pacientes incluyen transfusión de productos sanguíneos, fármacos citostáticos, la enfermedad neoplásica como tal, y mucositis, entre otras. Dado que estas causas no requieren de tratamiento antimicrobiano, se podría inferir que en algunos casos probablemente existe un sobre-tratamiento anti-infeccioso en niños con neutropenia febril¹⁷.

Exámenes de laboratorio

Cultivos sanguíneos. En todo paciente con cáncer y neutropenia febril, se debe tomar cultivos de sangre por punción periférica (y de catéter central, en caso que lo hubiese)²⁵. Se recomienda obtener al menos dos muestras de punciones venosas diferentes, separadas cada una por 20 min, con un volumen entre 2-5 mL cada uno, en preescolares y escolares, y 10 mL en adolescentes⁴. Solamente en 10-30% de los pacientes se hace logra un diagnóstico microbiológico por este método¹⁶.

Exámenes de orina. En la medida de lo posible, se tomará también una muestra de orina para urocultivo. La forma recomendada para su obtención es con la técnica de chorro medio cuando la muestra se pueda recolectar de forma rápida, ya que el cateterismo vesical está contraindicado en estos pacientes. Es importante mencionar que la recolección de la muestra de orina no debería atrasar el inicio de la antibioterapia²⁵. Téngase presente que la mayoría de los pacientes con neutropenia profunda no va a presentar piuria, aunque sí tenga infección urinaria⁴.

Marcadores de inflamación. El papel de la proteína C-reactiva (PCR) es controversial. A pesar de que se utiliza frecuentemente en estos pacientes para detectar la presencia de infección bacteriana grave, con frecuencia no se eleva en forma significativa hasta 36-72 h de iniciada la infección^{26,27}. La PCR es un marcador poco específico

(a pesar de ser muy sensible), dado que otras condiciones como la misma neoplasia o un daño tisular lo podrían aumentar²⁶.

En comparación con la PCR, la procalcitonina (PCT) tiene la ventaja de que alcanza su valor máximo a las 6 h del estímulo infeccioso, y es un marcador muy específico, aunque poco sensible, capaz de diferenciar entre infección viral y bacteriana²⁷. A pesar de que se ha estudiado de forma extensa en adultos, existen pocos estudios en niños, y con resultados controversiales. Se realizó un meta-análisis en el año 2012 de 10 estudios prospectivos que evaluaban la eficacia de la PCT por sí sola y en comparación con la PCR. Concluyeron que ambas tienen una eficacia similar para diagnosticar sepsis bacteriana en pacientes neutropénicos febriles. Sin embargo, la PCR era más sensible y la PCT más específica²⁶. Otro estudio más reciente, llevado a cabo por Hemming y cols., en 27 pacientes con 48 episodios de neutropenia febril no mostró un beneficio definitivo de la PCT²⁸.

Hasta muy recientemente, la medición de otros marcadores inflamatorios como interleuquina (IL) -6 y -8 contaba con muy pocos estudios que evaluaran su eficacia, por lo que su valor diagnóstico aún está por determinarse^{16,26}.

Exámenes según sintomatología específica

Cultivo de heces

Se debe tomar una muestra de heces en niños con diarrea o signos que sugieren enteritis. También se recomienda realizar test para búsqueda de toxina A y B de *Clostridium difficile* en los niños con diarrea⁴ y tinciones para la pesquisa de coccidios: *Cryptosporidium* y *Microsporidium*.

Estudio microbiológico de líquido cefalorraquídeo

Se recomienda efectuar en todo niño con sospecha de infección del sistema nervioso central⁴. Siempre obtener tres muestras para análisis citoquímico, bacteriológico (tinción de Gram directa y cultivo) y estudios ulteriores que pudieran ser necesarios.

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax solamente se debe obtener en pacientes sintomáticos; se ha constatado que en niños asintomáticos respiratorios la incidencia de neumonía es de $< 5\%$ ²⁵.

Ultrasonido y tomografía computarizada

El ultrasonido abdominal es una herramienta importante para el diagnóstico de enterocolitis neutropénica, también conocida como tiflitis. Esta entidad se observa principalmente en pacientes inmunocomprometidos por



la quimioterapia, en receptores de trasplante de órganos, o con diagnóstico de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se presenta como consecuencia del daño a la mucosa intestinal causado por los agentes quimioterapéuticos que, junto con el estado de inmunosupresión del paciente, permiten la invasión intramural de microorganismos (bacterias gramnegativas, cóceas grampositivas, hongos y virus). Los síntomas más importantes que deberían hacer sospechar esta condición en un paciente con recuento de neutrófilos $< 1.000/\mu\text{L}$ incluyen: dolor abdominal, fiebre y diarrea, siendo también frecuentes las náuseas, vómitos y distensión abdominal²⁹. La tomografía computada (TC) es una alternativa no invasora con mayor sensibilidad que el ultrasonido abdominal, ya que con ella se puede delimitar el engrosamiento de la pared intestinal, así como del ciego y colon, y permite observar una neumatosis intestinal, inflamación pericolónica y masas inflamatorias. La principal desventaja sobre el ultrasonido es que la TC expone al paciente a radiación importante, por lo que su beneficio se debería sopesar con el riesgo potencial de la radiación²⁹.

Detección de virus respiratorios

El papel y la importancia de las técnicas de inmunofluorescencia, detección de antígenos virales, biología molecular para detectar virus respiratorios en pacientes neutropénicos febriles aún no ha sido definido por completo. En el estudio anteriormente mencionado por Torres y cols., a pesar de que 65% del total de niños se clasificó como de alto riesgo para infección bacteriana grave, en todos los que se detectó un virus respiratorio hubo una evolución favorable en términos de: días de hospitalización, requerimiento de ventilación mecánica, días de fiebre, días de neutropenia y necesidad de cuidado intensivo, de manera similar con aquellos en quienes no se detectó virus respiratorio²². Esto puede sugerir que la evaluación sistemática de virus respiratorios al ingreso podría ser una herramienta valiosa en el abordaje de estos pacientes; sin embargo, se requieren más estudios para definir si es necesario internar a pacientes con neutropenia febril en quienes se detecta un virus respiratorio.

Detección de infección por hongos

La pesquisa de estas infecciones se debe considerar en los pacientes con fiebre persistente por 96 h o más. Se debe dar consideración cuidadosa a los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio para identificar patógenos fúngicos. El estudio de elección para la identificación de enfermedad fúngica de forma temprana en pacientes de alto riesgo es la TC torácica de alta resolución, donde se puede observar tempranamente una imagen de macronódulo rodeado de tejido con apariencia en vidrio esmerilado (conocido como el signo del halo). Cabe mencionar que este hallazgo no es cien por ciento consistente en pediatría,

aunado al hecho de que, si se atrasa la realización de la tomografía unos cuantos días, los hallazgos pueden ser poco específicos¹⁴.

Además, del estudio radiológico, está recomendada la detección de galactomanano para la búsqueda de infección fúngica invasora, particularmente aquella causada por *Aspergillus* spp. Este test se debería tomar dos veces por semana de forma secuencial, y ha demostrado tener una sensibilidad de 76% en detección sanguínea, y 78-82% en su detección en especímenes de lavado broncoalveolar¹⁴.

Evaluación del riesgo

Está bien establecido que no todos los niños con neutropenia febril tienen el mismo riesgo de morbilidad y mortalidad; en los últimos años se han hecho esfuerzos para distinguir entre pacientes de bajo riesgo (que se podrían manejar de forma ambulatoria) y de alto riesgo (que ameritan manejos más enérgicos)^{12,16}. La internación obligada de estos pacientes, a pesar de que ha mejorado dramáticamente su sobrevida, resulta en hospitalización prolongada de más de 75% de niños, sin tener una infección grave y los expone a efectos adversos de los antimicrobianos, desarrollo de resistencia bacteriana, infecciones nosocomiales, disminución de la calidad de vida, y alto costo económico para las instituciones^{16,17}.

Todo esto ha hecho que cada vez más se tome en consideración el riesgo que tiene un niño neutropénico de realmente tener una infección bacteriana como causa de su fiebre, así como la posibilidad de realizar un manejo más selectivo, incluyendo ciclos de antimicrobianos más cortos, egreso temprano, o inclusive manejo ambulatorio con antimicrobianos orales^{3,14}. El asunto crítico lleva a desarrollar herramientas adecuadas que logren identificar a aquellos pacientes con alto o bajo riesgo por enfermedad bacteriana invasora³.

Por esta razón, se han creado los conceptos de *Risk Prediction Models* (RPM) y *Clinical Decision Rules* (CDR)^{14,16}. Los primeros toman en cuenta datos clínicos, biomarcadores, información microbiológica y epidemiológica para predecir el riesgo de que ocurra un evento en el transcurso de la enfermedad (por ejemplo, muerte). Entre los parámetros que tradicionalmente se han utilizado en los RPM están: temperatura, recuento de leucocitos, PCR cuantitativa, procalcitonina, IL-8, signos de infección viral, recuento absoluto de monocitos. Los segundos analizan el riesgo predicho por el RPM y toman una decisión basada en dicho riesgo (por ejemplo, internar al paciente, cambiar a antimicrobianos orales, suspender antimicrobianos, etc.). La CDR ideal debería utilizar parámetros claramente definidos, fáciles de obtener, y sin diferencias de interpretación entre observadores¹⁶.

Hasta la fecha se han desarrollado múltiples esquemas de estratificación de riesgo^{14,25}. De interés para la



población pediátrica latinoamericana, en el año 2001 Santolaya⁶ y cols., publicaron un estudio prospectivo multicéntrico con 447 episodios de neutropenia febril en Chile, identificando cinco parámetros clínicos y de laboratorio que se asociaron de forma independiente con infección bacteriana invasora con una sensibilidad de 90% y especificidad de 65%. Estos cinco parámetros son (Tabla 2): 1) PCR ≥ 90 mg/L; 2) hipotensión arterial; 3) recaída de leucemia; 4) plaquetas $\leq 50.000/\mu\text{L}$; 5) ≤ 7 días desde la última quimioterapia; siendo los dos más fuertemente asociados la PCR elevada y la presencia de hipotensión arterial. Con estos parámetros, se propuso un RPM para predecir el riesgo de infección bacteriana invasora, en tanto que un niño tiene alto riesgo si tiene dos o más factores de riesgo, o un solo factor de riesgo si este es la PCR, hipotensión arterial, o recaída de leucemia.

Posteriormente, en el año 2008 Santolaya³⁰ y cols., publicaron otro estudio con 601 episodios de neutropenia febril, donde identificaron tres variables independientemente asociadas con sepsis grave no aparente clínicamente durante las primeras 24 h de hospitalización (Tabla 2): 1) edad ≥ 12 años; 2) PCR ≥ 90 mg/L (también encontrada en el estudio anterior) y 3) IL-8 ≥ 300 pg/mL.

A su vez, en 2005 Basu³¹ y cols., realizaron un análisis retrospectivo de 12.446 pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia febril, identificando varios factores de riesgo asociados con un aumento de la mortalidad y de la estancia hospitalaria (Tabla 2): 1) raza no-blanca; 2) edad < 1 año o > 12 años; 3) leucemia mielocítica (tres veces más riesgo de mortalidad y estancia prolongada que leucemia linfocítica); 4) presencia de más de una neoplasia; 5) presencia de bacteriemia o septicemia; 6) complicaciones asociadas (neumonía, infección fúngica invasora) y 7) hipotensión arterial. En un estudio de validación por Santolaya³² y cols., en 2013, se propuso incorporar un modelo de predicción de sepsis en el abordaje inicial que incluye todas las variables anteriores, recalando que se requiere validación prospectiva en diferentes escenarios pediátricos.

Por otra parte, en el mismo estudio de Basu³¹ y cols., se encontró que ciertos tipos de cáncer conllevan menor riesgo de mortalidad que leucemia linfocítica aguda (Tabla 3): linfoma de Hodgkin, osteosarcoma, sarcoma de Ewing y rhabdomyosarcoma.

La Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica describe varios factores relacionados con bajo riesgo de infección bacteriana invasora en niños con neutropenia febril (Tabla 4): 1) neutropenia con duración esperada < 7 días; 2) ausencia de catéter venoso central; 3) evidencia temprana de recuperación medular (> 100 monocitos/ μL); 4) ausencia de datos de compromiso del sistema nervioso central; 5) temperatura < 39 °C al ingreso; 6) ausencia de dolor abdominal y 7) buen estado general al ingreso⁴. A su vez, se pueden considerar como pacientes de bajo

Tabla 2. Parámetros clínicos y de laboratorio asociados con sepsis grave, infección bacteriana invasora, mortalidad y estancia hospitalaria prolongada^{6,30,32}

Estudio	Parámetro	Asociación
Santolaya, 2001	Proteína C-reactiva ≥ 90 mg/L	Aumento de riesgo de enfermedad bacteriana invasora
	Hipotensión arterial	
	Recaída de leucemia	
	Plaquetas $\leq 50.000/\mu\text{L}$ ≤ 7 días desde la última quimioterapia	
Santolaya, 2008	Edad ≥ 12 años	Aumento de riesgo de sepsis grave no aparente clínicamente durante las primeras 24 h de hospitalización
	PCR ≥ 90 mg/L	
	Interleuquina-8 ≥ 300 pg/mL	
Basu, 2005	Raza no-blanca	Aumento de riesgo de mortalidad y estancia hospitalaria más de 5 días
	Edad < 1 año o > 12 años	
	Leucemia mielocítica	
	Más de una neoplasia	
	Presencia de bacteriemia o septicemia	
	Complicaciones asociadas Hipotensión arterial	

Tabla 3. Neoplasias asociadas con menor o mayor riesgo de mortalidad y estancia hospitalaria prolongada en comparación con leucemia linfocítica³²

Mayor riesgo de mortalidad	Menor riesgo de mortalidad
Leucemia mielocítica	Linfoma de Hodgkin Osteosarcoma
Más de una neoplasia	Sarcoma de Ewing Rabdomiosarcoma

Tabla 4. Factores relacionados con bajo riesgo de infección bacteriana invasora en niños con neutropenia febril⁴

Neutropenia con duración esperada de < 7 días
Ausencia de catéter venoso central
Evidencia temprana de recuperación medular (> 100 monocitos/ μL)
Ausencia de datos de compromiso del sistema nervioso central
Temperatura < 39 °C al ingreso
Ausencia de dolor abdominal
Buen estado general al ingreso

riesgo aquellos que no tengan ninguno de los factores de alto riesgo, anteriormente mencionados²⁵.

En adultos, la clasificación formal de pacientes de bajo riesgo se realiza mediante el “*Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score*” o “*MASSC score*”. Sin embargo, este índice no es extrapolable a la población pediátrica³.



En esencia, la mayoría de los CDR validados en la actualidad tienen sensibilidades bajas-moderadas (59-100%) y especificidades muy variables (19-100%). A nivel mundial los estudios en los cuales son basados suelen tener la desventaja de que entre ellos hay variaciones en los criterios de inclusión, definición específica de neutropenia febril, y los resultados medidos. Por lo tanto, ninguno de estos se puede recomendar como el definitivo para la estratificación de riesgo, ya que ninguno de ellos es más efectivo o confiable que los otros³³. A su vez, es importante mencionar que a la hora de derivar las CDR's a diferentes poblaciones, generalmente se sobrestima su efectividad, por lo que constantemente se están realizando estudios de validación, tanto geográfica como temporal, ya que las diferencias en factores como prácticas locales, sistemas y abordajes alteran cómo se comportan las CDR's.

Tratamiento antimicrobiano

En el año 2011, la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica y en el 2013 (actualizada en 2017), la Sociedad Americana de Oncología Clínica publicaron guías de manejo para neutropenia febril en niños con cáncer. Ambas concuerdan en que los pacientes de alto riesgo deben internarse y recibir tratamiento antimicrobiano intravenoso empírico de amplio espectro. A su vez, en pacientes de bajo riesgo se puede considerar el tratamiento intrahospitalario abreviado o el ambulatorio^{4,25}.

Importancia del tiempo para inicio del tratamiento

Desde las primeras guías publicadas en 1996 se enfatiza la iniciación de los antimicrobianos durante los primeros 60 min desde que el paciente ingresó al servicio de emergencias, medida estándar que la mayoría de centros utilizan como meta¹. Esto tiene una importancia enorme, ya que el retraso para la administración de los antimicrobianos se ha correlacionado con peor pronóstico, mientras que el inicio rápido se ha relacionado con mejor pronóstico^{9,10}. Sin embargo, a pesar de esfuerzos constantes para cumplir con esta cuota, se ha visto un alargamiento progresivo del tiempo para la administración de los antimicrobianos, tanto así que > 50% de los departamentos de emergencias en E.U.A. tienen un tiempo para la administración de antimicrobianos de > 60 min^{9,34}.

En respuesta a lo anterior, varios centros en el mundo han implementado proyectos para el mejoramiento de la calidad, creando equipos multidisciplinarios y protocolos internos para disminuir el tiempo para la administración de antimicrobianos^{1,9}. Entre estas medidas están:

- A todos los pacientes oncohematológicos (con o sin

catéter central) se les brinda un distintivo naranja brillante llamado "Fast-Pass" al finalizar un ciclo de quimioterapia. Éste sirve para brindar al personal de seguridad y a los médicos/enfermeras de *triage* una alerta visual al llegar el paciente al centro, y además contiene información importante como el tamaño apropiado de la aguja para abordar al catéter venoso central, la fecha de la última quimioterapia, los últimos resultados de laboratorios, etc.

- Se realiza educación al personal de emergencias prehospitalarias y a los médicos para recolectar datos importantes cuando se refiera a un paciente en quien se sospecha neutropenia febril, tales como la fecha de la última quimioterapia, el resultado del último hemograma, y qué antibioterapia empírica utilizar.
- Se realizan talleres de educación a todo el personal de enfermería de emergencias para el acceso a los catéteres intravasculares permanentes, ya que en manos de personal no entrenado puede haber retrasos de hasta una hora en su acceso.
- Se acuerda con el personal de farmacia dar prioridad al despacho de antimicrobianos para pacientes oncológicos. Algunos centros tienen los antimicrobianos en los carros de paro.

Con estas medidas, en el Children's Hospital de Boston, Massachusetts, se logró disminuir el tiempo para la administración de antimicrobianos en pacientes neutropénicos de 99 min a 49 min¹. También, en el servicio de emergencias del Children's of Alabama, Birmingham, el tiempo para administración de antimicrobianos disminuyó de 96,9 min a 64,3 min luego de la aplicación de un protocolo, y el porcentaje de pacientes que recibió antimicrobianos en los primeros 60 min aumentó de 35 a 51,4%³⁵.

Manejo inicial del paciente de alto riesgo

El tratamiento empírico en estos pacientes debe ser intrahospitalario y enérgico. La elección del agente antimicrobiano depende de varios factores, incluyendo características del paciente, presentación clínica, infraestructura local, acceso a los fármacos, epidemiología local y patrones de resistencia^{4,25}. En términos generales, la cobertura debe abarcar actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas (incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*)^{2,4,25}. Se han realizado múltiples estudios, tanto con monoterapia como con terapia combinada para el tratamiento empírico de la neutropenia febril, y tomando en cuenta que los resultados de eficacia han sido muy similares, y los efectos adversos relacionados con la terapia combinada (por ejemplo, la potencial nefrotoxicidad de los aminoglucósidos), las guías de manejo recomiendan la monoterapia como primera elección^{4,14,25}.



El esquema empírico inicial recomendado por las guías latinoamericanas y norteamericanas es la monoterapia con un β -lactámico con actividad anti-*Pseudomonas* como piperacilina/tazobactam, ticarcilina/ácido clavulánico, cefepime o ceftazidima. Otra opción de primera línea son los carbapenémicos como imipenem y meropenem^{4,25}. Con ninguno de los anteriores se ha visto diferencia en mortalidad, falla terapéutica, o efectos adversos. Un estudio reciente por Sano³⁶ y cols., en 105 niños con 434 episodios de neutropenia febril, comparó el uso de piperacilina/tazobactam con meropenem como tratamiento empírico, encontrando eficacias similares y ninguna diferencia en la mortalidad.

Como se mencionó anteriormente, existe controversia respecto al beneficio de agregar un aminoglucósido a la cobertura frente a la potencial nefrotoxicidad de esta clase de antimicrobianos⁴. Se han realizado tres meta-análisis que comparan monoterapia con terapia combinada; sin embargo, dos de ellos han sido en adultos. El realizado en niños concluyó que la terapia combinada con aminoglucósido no mejoró los resultados clínicos en comparación con la monoterapia³⁶. Por lo tanto, la recomendación actual es agregarlo solamente en los siguientes dos casos: sospecha de infección asociada a catéter venoso central e infección documentada por *P. aeruginosa*⁴.

Se recomienda agregar un glicopéptido como vancomicina a la terapia en los siguientes casos: sospecha de infección asociada a catéter venoso central, infección de piel y tejidos blandos en áreas con alta incidencia de infección por *S. aureus* resistente a meticilina, infección osteoarticular, evidencia de septicemia por cóceas grampositivos, e infección en los últimos tres meses por *Streptococcus pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación⁴.

En el caso de la tiflitis, el tratamiento se basa en la reposición enérgica de líquidos, corrección de los trastornos hidroelectrolíticos, reposo gástrico, y tratamiento antimicrobiano de amplio espectro. Este último debería tener actividad contra bacterias grampositivas (incluyendo *Enterococcus* spp.), bacilos gramnegativos, y especies anaerobias estrictas, y generalmente se recomienda monoterapia con un β -lactámico como meropenem, piperacilina/tazobactam o imipenem. En algunos casos, especialmente en pacientes con sospecha de patógenos resistentes, se recomienda la biterapia con ceftazidima o cefepime más metronidazol. En pacientes con datos de peritonismo, perforación intestinal, sangrado incontrolable, y coagulopatía está indicado el tratamiento quirúrgico²⁹.

Manejo inicial del paciente de bajo riesgo

En estos pacientes se puede considerar el manejo ambulatorio siempre y cuando se cuente con las siguientes condiciones: que el hospital disponga de personal

entrenado y capacidad de respuesta las 24 h del día los 7 días de la semana, y que exista adecuada educación a la población sobre signos de alarma para consultar o reconsultar⁴. Existen varios estudios que evalúan la eficacia y seguridad del tratamiento ambulatorio para pacientes neutropénicos febriles de bajo riesgo. El primero fue realizado por Mullen³⁷ y cols., en 1999, donde no se encontró diferencia en porcentaje de falla terapéutica entre ceftriaxona parenteral *versus* ciprofloxacina oral¹². En el 2011 se publicó el primer meta-análisis que incluyó 7 estudios con un total de 907 niños con neutropenia febril; allí se demuestra que el manejo ambulatorio es una alternativa segura y similarmente eficaz para tratamiento de niños neutropénicos febriles de bajo riesgo.

Si se decide dar tratamiento oral ambulatorio, las opciones recomendadas son: fluoroquinolonas como monoterapia o junto con amoxicilina/ácido clavulánico, o cefixime²⁵.

En caso de internarse el paciente, el tratamiento recomendado es con ceftriaxona, sola o en conjunto con amikacina. A diferencia de los pacientes de alto riesgo, la posibilidad de tener una infección por *P. aeruginosa* es mínima (< 5%), por lo que no se recomienda utilizar terapia con acción anti-*Pseudomonas*. Luego de que se estabiliza al paciente, la terapia debe ser guiada de forma individualizada según el microorganismo aislado¹⁴.

¿Cuándo suspender o añadir antimicrobianos?

Cuando se inició con cobertura doble se puede suspender el aminoglucósido o glicopéptido luego de 24-72 h si no hay indicación microbiológica clara para continuar. Si se inició con monoterapia, en caso de niños clínicamente inestables o en centros con alta incidencia de patógenos resistentes se recomienda añadir otro agente contra bacilos gramnegativos y contra anaerobios estrictos²⁵.

Se puede suspender la antibioterapia cuando se cumpla con las siguientes condiciones: 1) los hemocultivos vayan negativos luego de 48 h; 2) el paciente haya cursado afebril por al menos 24 h (pacientes de bajo riesgo) y 48 h (pacientes de alto riesgo) y 3) haya evidencia de recuperación hematológica: monocitos $\geq 100/\mu\text{L}$ (pacientes de bajo riesgo), y $\geq 500/\mu\text{L}$ (pacientes de alto riesgo)^{4,25}.

En pacientes hospitalizados que han presentado fiebre recurrente o persistente durante al menos 96 h a pesar de tratamiento antimicrobiano de amplio espectro, se recomienda iniciar tratamiento antifúngico empírico con anfotericina B liposomal o caspofungina. Esta recomendación se basa principalmente en estudios realizados en adultos; sin embargo, ante la ausencia de datos específicos para la población pediátrica, la misma se extrapola a niños dado que en adultos sí se ha demostrado un beneficio claro. Los antifúngicos se deberían continuar hasta la resolución de la neutropenia^{4,25}.



Uso profiláctico de antivirales

A la fecha no existen estudios controlados que comparen el uso de antivirales de forma profiláctica con placebo en niños que reciben quimioterapia. En el caso de pacientes inmunocomprometidos, se recomienda la profilaxis con oseltamivir para la prevención de la infección por el virus influenza, ya que éste se asocia con alto riesgo de morbilidad. El uso de este fármaco se asocia con una eficacia de 55% y se recomienda de forma profiláctica en las siguientes situaciones, durante la presencia de influenza en la comunidad⁴:

- Durante las primeras dos semanas de administrada la vacuna contra influenza.
- Si hay contraindicación para la vacunación contra influenza.
- Si hay familiares o personas con las que conviven que no se encuentran inmunizados.
- Para el control de brotes en sitios donde cohabitan niños de alto riesgo y que se encuentren en contacto con personas no inmunizadas.
- Cuando las cepas circulantes son diferentes a las vacunales de ese año.

Conclusiones

La fiebre en el paciente oncohematológico con neutropenia es una condición que requiere de atención inmediata, ya que estos pacientes tienen un riesgo real de presentar enfermedades bacterianas graves, así como una real amenaza para la vida. Una vez identificados, estos pacientes deben recibir tratamiento antimicrobiano lo más

pronto posible, ya sea oral como paciente ambulatorio, o intravenoso como paciente hospitalizado, dependiendo de la estratificación de riesgo que se realizó. A pesar de los avances que se han realizado en cuanto a estratificación de riesgo, se requiere aún más investigación en esta área, así como en el papel de los biomarcadores para la misma.

Agradecimientos. A Kattia Camacho pediatra infectóloga de nuestro hospital, por su revisión crítica del presente trabajo.

Resumen

La neutropenia febril es una condición que puede amenazar la vida y que requiere de atención inmediata, particularmente en pacientes en que la misma está asociada a tratamientos con quimioterapia. Estos pacientes tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar enfermedades bacterianas, y en ellos, la fiebre puede ser el único indicador de enfermedad bacteriana grave. El manejo adecuado de la neutropenia febril da énfasis en la identificación pronta de los pacientes, estratificación del riesgo y antibioterapia iniciada durante los primeros 60 min del ingreso al servicio de emergencias. No todos los niños con neutropenia febril conllevan el mismo riesgo de morbi-mortalidad, por lo que en los últimos años se han hecho esfuerzos para distinguir entre pacientes de alto riesgo en quienes se recomienda el manejo hospitalario más agresivo. En pacientes que se clasifican como de bajo riesgo se puede considerar el manejo ambulatorio inicial o después de 72 h, mientras que en aquellos de alto riesgo se recomienda hospitalizar y manejar con antimicrobianos parenterales.

Referencias bibliográficas

- 1.- Volpe D, Harrison S, Damian F, Rachh P, Kahlon P, Morrissey L, et al. Improving timeliness of antibiotic delivery for patients with fever and suspected neutropenia in a pediatric emergency department. *Pediatrics* 2012; 130: e201-10.
- 2.- Van Dyne E. Issues in chemotherapy. *Pediatr Rev* 2011; 32: 86-7.
- 3.- Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e53-93.
- 4.- Paganini H, Santolaya M, Álvarez M, Araña Rosainz M, Arteaga Bonilla R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect* 2011; 28: 10-38.
- 5.- White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *Emerg Med Clin N Am* 2014; 32: 549-61.
- 6.- Santolaya M, Álvarez A, Becker A, Cofré J, Enríquez M, O'Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* 2001; 14: 3415-21.
- 7.- Paganini H, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Javier R G, Ensink G, et al. A prospective, multicentric screening system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2007; 109: 2572-9.
- 8.- Tai E, Guy G, Dunbar A, Richardson L. Cost of cancer-related neutropenia or fever hospitalizations, United States, 2012. *J Oncol Pract* 2017; 13 (6): e552-e61.
- 9.- Jobson M, Sandrof M, Valeriote T, Liberty A, Walsh-Kelly C, Jackson C. Decreasing time to antibiotics in febrile patients with central lines in the emergency department. *Pediatrics* 2015; 135: e187-95.
- 10.- Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, Browning R, Hadden C, Hoffman T, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1299-306.
- 11.- Walkovich K, Boxer L. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatr Rev* 2013; 34: 173-84.
- 12.- Teuffel O, Sung L. Advances in management of low-risk febrile neutropenia. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24: 40-5.
- 13.- De Caen A, Maconochie I, Aickin R, Atkins D, Biarent D, Guerguerian A, et al. Part 6: Pediatric Basic Life Support and Pediatric Advanced Life Support; 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation



- and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation* 2015; 132: S177-S203.
- 14.- Barton C, Waugh L, Nielsen M, Paulus S. Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *J Infect* 2015; 71: S27-35.
- 15.- Ku B, Bailey C, Balamuth F. Neutropenia in the febrile child. *Pediatr Emer Care*. 2016; 32: 329-36.
- 16.- Dubos F, Delebarre M, Martinot A. Predicting the risk of severe infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Curr Opin Hematol* 2011; 19: 39-43.
- 17.- Miedema K, Tissing W, Abbink F, Ball L, Michiels E, Vliet M, et al. Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients a national multicentre study. *Eur J Cancer* 2015; 53: 16-24.
- 18.- Lee J H, Kim S, Kim S K, Han S B, Lee J W, Lee D, et al. Increase in antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in febrile neutropenic children. *Infect Chemother*. 2016; 48: 181-9.
- 19.- Del Pont J M, Casanueva E, Aguirre C, Bogdanowicz E, Bazán V, Caruso M, et al. Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril: actualización 2008-2009. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108: e47-70.
- 20.- Gómez S, Taicz M, Pérez G, Inda L, Epelbaum C. Neutropenia febril: ¿qué ha pasado en los últimos años? *Med Infant* 2014; 21: 118-34.
- 21.- Hee Lee J, Kim S, Koo Kim S, Beom Han S, Wook Lee J, Lee D, et al. Increase in antibiotic-resistant gram-negative bacterial infections in febrile neutropenic children. *Infect Chemother* 2016; 48: 181-9.
- 22.- Torres J, De la Maza V, Kors L, Villarroel M, Piemonte P, Izquierdo G, et al. Respiratory viral infections and coinfections in children with cancer, fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2016; 35: 949-54.
- 23.- Söderman M, Rhedin S, Tolfvenstam T, Rotzén-Östlund M, Albert J, Broliden K, et al. Frequent respiratory viral infections in children with febrile neutropenia - a prospective follow-up Study. *PLoS One* 2016; 11: 1-13.
- 24.- Chen K, Wang Q, Pleasants R, Ge L, Liu W, Peng K, et al. Empiric treatment against invasive fungal diseases in febrile neutropenic patients: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 159.
- 25.- Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann R, Beauchemin M, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2082-94.
- 26.- Lin S, Hou T, Huang D, Ru He S, Lin Y, Zhang L, et al. Role of procalcitonin in the diagnosis of severe infection in pediatric patients with fever and neutropenia – a systemic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: e182-8.
- 27.- Haeusler G, Carlesse F, Phillips R. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e390-6.
- 28.- Hemming V, Jakes A, Shenton G, Phillips B. Prospective cohort study of procalcitonin levels in children with cancer presenting with febrile neutropenia. *BMC Pediatrics* 2017; 17: 1-6.
- 29.- Rodrigues F, Dasilva G, Wexner S. Neutropenic enterocolitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 42-7.
- 30.- Santolaya M, Álvarez A, Avilés C, Becker A, King A, Mosso C, et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 538-43.
- 31.- Basu S, Fernández I, Fisher S, Asselin B, Lyman G. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7958-66.
- 32.- Santolaya M, Álvarez A, Avilés C, Becker A, Venegas M, O’Ryan M, et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 1318-23.
- 33.- 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. *PLoS One* 2012; 7: e38300.
- 34.- McCavit T, 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* 2012; 58: 303-5.
- 35.- Cohen C, King A, Lin C P, Friedman G, Monroe K, Kutny M. Protocol for reducing time to antibiotics in pediatric patients presenting to an emergency department with fever and neutropenia. *Pediatr Emerg Care* 2016; 32: 739-45.
- 36.- Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Hori D, Kishimoto K, Kobayashi K. A prospective randomized trial comparing piperacillin/tazobactam with meropenem as empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic children and adolescents with hematologic and malignant disorders. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (6).
- 37.- Teuffel O, Ethier M, Alibhai S, Beyene J, Sung L. Outpatient management of cancer patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2011; 22: 2358-65.