

Aplicación de un modelo pronóstico para predecir la evolución de la neutropenia febril en niños con leucemias agudas

A new model applied in prediction of febrile neutropenia in children with acute leukemias

Dr. Alberto Arencibia Núñez ^I; Dra. Tania García Peralta ^{II}; Dr. Alejandro González Otero ^I; Dra. Ileana Nordet Carrera ^I; Dra. Andrea Menéndez Veitía ^I; Dra. Marlen Domínguez Toirac ^I; Dr. Aramis Núñez Quintana ^{III}

^I Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

^{II} Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Cabrera". Ciudad de La Habana, Cuba.

^{III} Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se realizó estudio analítico retrospectivo de casos controles en 62 episodios de neutropenia febril presentados por pacientes con hemopatías malignas admitidos en el Instituto de Hematología e Inmunología durante los años 2005 y 2006. Los episodios de neutropenia febril se dividieron en 2 grupos a partir de su evolución favorable (56 %) o desfavorable (44 %) y se compilaron los parámetros clínicos y de laboratorio en ambos grupos. Los factores que mayor asociación mostraron con la evolución desfavorable fueron la presencia de comorbilidad (sepsis, deshidratación, hipoxia, hipovolemia, mucositis severa), el diagnóstico de leucemia aguda no linfoblástica, el uso de quimioterapia en los 7 días previos al inicio de la fiebre, el compromiso del estado general, y el conteo absoluto de neutrófilos menor de 100 x mm³. Los pacientes con neutropenia febril de evolución desfavorable presentaron entre 3 y 5 factores de riesgo, mientras que los de evolución satisfactoria tuvieron menos de 2 factores de mal pronóstico. El valor predictivo positivo del modelo pronóstico fue del 91,4 % y el negativo del 92,6 %, con una sensibilidad y especificidad del 94,1 % y 89,3 %, respectivamente.

Palabras clave: neutropenia febril, estratificación de riesgo, modelos pronósticos, leucemias.

ABSTRACT

A retrospective and analytical control cases study was carried out in 62 episodes of febrile neutropenia present in patients with malignant blood disease admitted in Hematology and Immunology Institute during 2005 and 2006. Above episodes were divided in 2 groups from its favorable course (56%) or unfavorable (44%) as well as the laboratory and clinical parameters compiled in both groups. Factors with higher association related to unfavorable course were the comorbidities presence (sepsis, dehydration, hypoxia, hypovolemia and severe mucositis), diagnosis of non-lymphoblastic, use of chemotherapy during the 7 previous days to fever onset, general status involvement, and the neutrophil absolute count lower than 100 x mm³. Patients presenting with a unfavorable course febrile neutropenia had two poor diagnosis factors. The positive predictive value of prognostic model was of 91,4% and the negative one was of 92,6% with a sensitivity and specificity of 94,1% and 89,3%, respectively.

Key words: Febrile neutropenia, risk stratification, prognostic models, leukemias.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones se han convertido en la causa de muerte más frecuente en los pacientes con hemopatías malignas sometidos a regímenes agresivos de tratamiento. La fiebre en el contexto de un episodio de neutropenia (NF) aparece entre el 10 y el 50 % de los pacientes con tumores sólidos y en más del 60 % de los enfermos con neoplasias hematológicas,¹ provoca complicaciones médicas graves en el 21-27 % de los episodios y una mortalidad que oscila entre el 4 y el 10 %.²

El riesgo de complicaciones infecciosas en el paciente oncohematológico está determinado por numerosos factores, entre los que se señalan: la duración e intensidad de la neutropenia; la utilización reciente de quimioterapia intensiva; el estado de la enfermedad de base en el momento de la evaluación; los defectos de la inmunidad celular y humoral; la presencia de catéteres venosos, urinarios o de ventilación mecánica; las alteraciones de la integridad de las barreras mucocutáneas; y las enfermedades debilitantes concomitantes.^{3,4}

Las bacterias constituyen del 85 al 90 % de los patógenos asociados con fiebre en pacientes con neutropenia posquimioterapia. Hasta principios de la década de los 80, la mayoría de las infecciones bacterianas estaban causadas por bacilos gramnegativos. Sin embargo, en los años siguientes ocurrió un cambio radical, de modo que entre el 70 y 80 % de las bacteriemias monomicrobianas en este grupo de pacientes, fueron causadas por cocos grampositivos, con la mayor frecuencia para el *Staphilococo* coagulasa negativo.⁵⁻⁸

La progresión de la infección en los pacientes neutropénicos es muy rápida, por eso la terapia antibiótica debe comenzar de forma precoz tras el inicio de la fiebre. El

ingreso hospitalario de los pacientes con neutropenia febril (NF) y el empleo de antibioticoterapia enérgica, reducen notablemente las complicaciones y la mortalidad.

En los últimos años, las investigaciones se centran en la distinción de los factores que predisponen a la evolución desfavorable de los episodios de NF. El objetivo primordial de este enfoque es el manejo diferenciado de los pacientes con bajo riesgo de complicaciones, ya sea mediante su tratamiento ambulatorio o con un egreso precoz tras una observación inicial de pocas horas.⁹⁻¹³

En este trabajo nos proponemos caracterizar el comportamiento de la NF en pacientes pediátricos con hemopatías malignas, e identificar los factores de riesgo asociados con su evolución desfavorable.

MÉTODOS

En el Instituto de Hematología e Inmunología se realizó un estudio de tipo retrospectivo analítico de casos y controles para caracterizar el comportamiento de la neutropenia febril en los pacientes afectados por hemopatías malignas admitidos en el período de enero de 2005 a diciembre de 2006.

En el período en estudio se admitieron 68 paciente; de ellos, se tuvo acceso a los datos de 62. Se excluyeron del estudio 2 pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. De los 60 enfermos, 22 presentaron al menos un episodio de NF y en 20 reincidió esta complicación. Nuestra muestra estuvo conformada por los 62 eventos de NF que se presentaron en 42 pacientes.

Para definir la NF se utilizaron los criterios de la Sociedad Norteamericana de de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés).¹³ Para el cálculo del conteo absoluto de neutrófilos (CAN) se tomó como referencia el hemograma más cercano al inicio del episodio febril.

La comorbilidad se definió como situaciones que requieren por sí mismas una atención médica diferenciada. Se incluyeron: sangramiento que condujo a hipovolemia; hipoxia que requirió suplemento de oxígeno; vómitos y/o diarreas que requirieron rehidratación con fluidos; alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-básico; sepsis/*shock* séptico; y mucositis severa (grado III-IV de la OMS).^{13,14}

Para evaluar la evolución del episodio de NF, se tuvieron en consideración solamente criterios clínicos debido a la baja frecuencia de aislamientos microbiológicos en nuestra muestra. Los episodios que cumplieron alguno de los siguientes criterios fueron catalogados como de evolución desfavorable:¹⁴⁻¹⁷

- Persistencia de la fiebre después del quinto día de tratamiento.
- Reparición de la fiebre después de permanecer 48 horas afebril.
- Aparición de focalización inexistente al diagnóstico.
- Inestabilidad hemodinámica no atribuible a hipovolemia.
- Muerte sin recuperación de la neutropenia.

Cada episodio se analizó de manera independiente y se dividieron en 2 grupos dependiendo de su evolución.

Se compararon los elementos clínicos y hematológicos entre ambos grupos utilizando el procesador estadístico *Epi Info* 2000. Las variables cuantitativas se procesaron con el empleo de la media y desviación estándar como medida de resumen; para su validación estadística se aplicó el *test* de Anova. Las variables cualitativas se resumieron a partir de sus frecuencias absolutas y relativas y su análisis se realizó mediante el *test* de Chi cuadrado, así como el *test* de regresión logística incondicional calculando el *Odds Ratio*. El nivel de confianza se estableció en 95 %, para una significación estadística $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 60 enfermos, en 42 de quienes se presentó al menos un episodio de NF que representó el 70 % de los casos revisados. Hubo 62 episodios de NF, pues en 20 pacientes reincidió esta complicación.

En la [tabla 1](#) se muestran las características de los episodios de NF en nuestros pacientes. Solo en la mitad de los episodios se logró establecer la causa de la fiebre; la mayor proporción correspondió a infecciones respiratorias (30 %). En el 51 % de los episodios no se detectó la causa de la fiebre. Solo 4 eventos tuvieron documentación microbiológica. En un paciente con meningitis se aisló un *Streptococo pneumoniae* y en 3 episodios se identificó la bacteriemia por *Staphilococo* coagulasa negativo.

Tabla 1. Características de los episodios de neutropenia febril

	N	%
Sexo		
Femenino	23	37,1
Masculino	39	62,9
Diagnóstico		
LLA	46	74,2
LANL	16	25,8
Estado de la enfermedad		
Controlada	38	61,3
No controlada	24	38,7
Lugar de inicio de la fiebre		
Ambulatorio	18	29,0
Hospitalizado	44	71,0
Focalización		
FOD	32	51,6
Respiratoria	19	30,7
Enteritis	7	11,3
Bacteriemia	3	4,8
Meningitis	1	1,6
Evolución de los episodios		
Favorable	35	43,5
Desfavorable	27	56,5

LLA: leucemia linfóide aguda; LANL: leucemia aguda no linfóide;
FOD: fiebre de origen desconocido.

La evolución fue favorable en el 56 % de los pacientes, mientras el 44 % tuvo un curso tórpido. En este último grupo, cerca de la quinta parte presentó persistencia del cuadro febril más allá del quinto día de tratamiento, o reapareció la fiebre después de estar 48 horas afebril. Solo un paciente (2 %) falleció sin recuperación de la neutropenia.

Como se observa en la [tabla 2](#), en la NF de evolución desfavorable, el tiempo que media entre el tratamiento citostático y el inicio de la fiebre, fue significativamente menor. Por otra parte, en los pacientes que evolucionaron bien, el conteo global de leucocitos y el CAN resultaron mayores que los encontrados en el grupo de pacientes que evolucionó desfavorablemente. Lo más notable resultó que el CAN en este último grupo fue $35 \times \text{mm}^3$ (IC 95 % 20-50), lo que ubicó a todos los pacientes en rango de neutropenia muy severa.

Tabla 2. Comparación entre los episodios de neutropenia febril según su evolución

	Favorable (n= 35)	Desfavorable (n= 27)	
	Media	Media	p
	IC 95 %	IC 95 %	
Edad (años)	7,4 2,3 - 12,5	8,5 4,3 - 12,7	0,379
Última quimioterapia (días)	8,3 2,7 - 13,9	4,9 1,7 - 8,1	0,007
Hemoglobina (g/L)	99 96 - 103	90 85 - 95	0,065
Conteo de Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	93 71 - 114	54 36 - 72	0,068
Conteo de Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	3,7 2,2 - 5,2	0,7 0,5 - 0,9	0,013
CAN (mm ³)	151 110 - 190	35 20 - 50	0,001
Duración de la neutropenia (días)	4,6 2,0 - 7,2	8,6 3,8 - 13,4	< 0,001
Duración del tratamiento (días)	7,5 5,2 - 9,8	14,3 8,8 - 19,8	< 0,001
Estadía (días)	4,9 2,4 - 7,4	15,7 10,1 - 21,3	< 0,001

CAN: conteo absoluto de neutrófilos.

En la misma tabla se muestra la diferencia que existe entre los 2 grupos evolutivos, pues el tiempo de recuperación de la neutropenia fue mucho más prolongado en los casos con evolución desfavorable (p=0,007) y superó las 3 semanas en algunos episodios. De igual modo, el tratamiento y la estadía hospitalaria se prolongaron notablemente en los episodios que evolucionaron mal.

Se realizó un análisis multivariado a partir de las variables de mayor influencia en el análisis bivariado ([tabla 3](#)). Los pacientes con presencia de comorbilidad tuvieron 18 veces más probabilidades de evolucionar de forma desfavorable. El diagnóstico de leucemia aguda no linfoblástica (LANL) confirió un riesgo que superó en 15 veces el de los pacientes con leucemia linfocítica aguda (LLA). El CAN < 100xmm³ y el antecedente de haber recibido QMT intensiva en los 7 días previos al inicio de la fiebre, aumentó la probabilidad de evolucionar desfavorablemente en casi 9 veces. Finalmente, el compromiso del estado general al inicio de la fiebre proporcionó un riesgo 6 veces mayor de desarrollar un episodio de neutropenia febril que evolucione de forma tórpida.

Tabla 3. Regresión logística de los factores de riesgo implicados en la evolución desfavorable de los episodios de neutropenia febril

Factor de riesgo	Odds Ratio	z	IC - 95 %
Comorbilidad (SI/NO)	18,7	1,89	1,01-389,9
Diagnóstico (LANL/LLA)	15,7	2,8	2,3-107,5
CAN (<100/>100)	9,1	1,94	1,04-86,1
QMT (<7días/>7días)	8,8	1,89	1,02-84,6
Estado general (Malo/bueno)	6,5	2,4	1,13-36,7

LANL: leucemia aguda no linfoblástica; LLA: leucemia linfocítica aguda;
 CAN: conteo absoluto de neutrófilos; QMT: lapso de tiempo entre el empleo de los
 citostáticos y el inicio de la fiebre; IC: intervalo de confianza.

En la [figura](#) se puede distinguir el aumento de la probabilidad de presentar una evolución desfavorable según la coexistencia de varios de los factores de riesgo (FR) identificados previamente. El primer grupo se puede definir como de bajo riesgo pues en el 94 % de los episodios de NF la evolución fue satisfactoria; estos pacientes presentaron 2 ó menos FR. El otro grupo de alto riesgo presentó 3 ó más FR, y el 90 % de los episodios tuvieron un desenlace desfavorable.

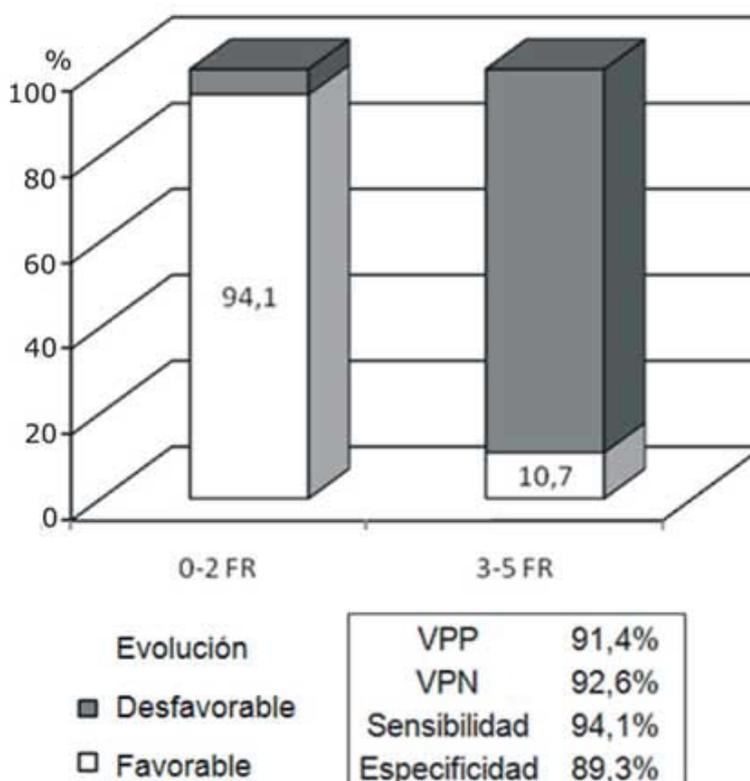


Fig. Identificación de 2 grupos pronóstico a partir de la coexistencia de los factores de riesgo. FR: factor de riesgo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

El valor predictivo positivo (VPP) del modelo pronóstico fue del 91,4 %; el valor predictivo negativo (VPN) del 92,6 %, con una sensibilidad y especificidad del 94,1 % y 89,3 %, respectivamente.

DISCUSIÓN

La incidencia de la NF en las hemopatías malignas oscila en varios estudios entre el 50 y el 80 %, y es mucho mayor en las leucemias que en los tumores sólidos.^{1,3,10} En nuestro instituto, la mayoría de los niños tratados en este período presentaban leucemias agudas que recibieron quimioterapia muy intensa, lo que explica la gran frecuencia de la NF, a pesar de las medidas preventivas que se toman sobre el paciente neutropénico en aras de evitar las infecciones.

La persistencia o reaparición de la fiebre puede ser por sobreinfección bacteriana o micótica, por lo que se recomienda añadir antifúngicos de forma empírica a los pacientes neutropénicos con fiebre por más de 5 a 7 días.^{8,18,19} La presencia de hipotensión arterial condicionó el cambio precoz de la antibioticoterapia con inclusión de vancomicina. Un paciente con LANL secundaria a una leucemia mielomonocítica juvenil, falleció sin recuperación de la neutropenia tras un período de aplasia mayor de 30 días. En este paciente se aisló un *Staphilococo* coagulasa negativo asociado con la colonización del catéter venoso central.

La mayoría de los episodios de NF son catalogados como fiebre de origen desconocido, mientras en el 30 % de los casos se puede documentar clínicamente el origen de la fiebre. El aislamiento microbiano se logra solamente en la cuarta parte de los casos de NF.^{7,9,13} En nuestro estudio, el 6 % de los cultivos resultaron positivos, lo que se encuentra por debajo de lo comunicado por otros autores. Sin embargo, los gérmenes aislados son grampositivos con predominio de *Staphylococo* coagulasa negativo, lo que coincide con la epidemiología actual de la NF.⁴⁻⁸

El hemograma es un método sencillo de seguimiento de la depresión medular que ocurre durante el tratamiento o ante la infiltración tumoral. Cada uno de sus aspectos tiene una connotación particular. El descenso de la hemoglobina (Hb) es una expresión de insuficiencia medular severa, pues esta serie es la última en comprometerse debido a la larga vida de los eritrocitos. Por otra parte, la hipoxia resultante de la anemia severa agrava los trastornos de la microvasculatura en el curso de la sepsis.^{3,13,20} Sin embargo, las cifras de Hb no deben utilizarse como factor predictivo de evolución de esta complicación, pues son fácilmente modificables con la transfusión de concentrado de eritrocitos. De cualquier modo, es recomendable en estos pacientes mantener cifras de Hb por encima de 90 g/L.^{18,20}

El *score* predictivo del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas de Chile (PINDA) incluye el conteo de plaquetas menor de $50 \times 10^9/L$ como un indicador de mal pronóstico (RR 1,7). En nuestros pacientes se muestra la diferencia entre ambos grupos con recuentos menores en los episodios que evolucionan desfavorablemente.^{14,21}

El conteo de leucocitos *per se* no traduce toda la información requerida para su interpretación; mayor valor se le confiere al CAN.^{1-3,14,22-24} En nuestra muestra hay una diferencia marcada entre ambos grupos, con una neutropenia más profunda en los pacientes que evolucionaron mal.

A pesar del tratamiento con antibióticos de amplio espectro y gran poder bactericida, uno de los principales factores que determina la recuperación del paciente con NF, es el restablecimiento de la función medular. En la década de los 60, *Bodey* comenzó una serie de estudios que sentaron las bases para la comprensión de la NF, al demostrar que el riesgo de infección era directamente proporcional al tiempo de duración de la neutropenia e inversamente proporcional al recuento de estas células.^{12,25} Un CAN menor de $100 \times \text{mm}^3$ constituye un factor de riesgo de gran importancia, pues predispone además a infecciones micóticas que ensombrecen el pronóstico en estos pacientes.^{19,26-28}

La presencia de comorbilidad es un factor de riesgo de suma importancia, pues los elementos que se ponderan con esta variable se han asociados con cuadros de mal pronóstico en todos los estudios revisados.^{16,17,29-31} Estas situaciones implican un riesgo potencial para la vida de los pacientes y en el presente estudio, manifiestan una fuerte asociación estadística con la probabilidad de evolucionar desfavorablemente.

La LLA constituye el 70 % de las leucemias de la etapa pediátrica;³² a esto se debe el predominio de esta entidad en la muestra analizada. Sin embargo, más del 70 % de los episodios de NF en pacientes con LLA evolucionaron favorablemente, acorde con lo señalado en varios estudios.³³ Por otra parte, los pacientes con diagnóstico de LANL tienen una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones en el curso de la NF debido a que el tratamiento de esta leucemia es de mayor intensidad y provoca una aplasia severa posquimioterapia.³⁴ Además, las altas dosis de

arabinósido de citosina predisponen a la infección por *Streptococo viridans*, un germen cada vez más importante en la epidemiología de la NF, capaz de provocar infecciones fulminantes.^{2,13,35-38}

El tratamiento citostático es un factor de riesgo de gran importancia en el desarrollo y evolución de la NF, pues además de provocar una disminución cuantitativa de la reserva granulomonocítica, altera su función fagocítica y bactericida, ocasiona linfopenia con la consecuente inmunodeficiencia y genera disrupción de las barreras naturales que protegen al organismo.¹⁹ El tiempo que media entre la administración del tratamiento citostático y el inicio de la NF, ha sido utilizado por varios autores como predictor de la evolución en este grupo de pacientes. En los trabajos del PINDA se incluye como criterio menor, y reviste un incremento del riesgo de 1,4 veces.^{14,21}

Tales elementos justifican que los pacientes que recibieron tratamiento citostático en los 7 días previos al inicio de la NF tengan un mayor riesgo de complicaciones graves.

Las características de nuestra investigación impidieron la aplicación de una escala objetiva para evaluar el estado general de los enfermos. Por esto nos basamos en el criterio del médico de asistencia sobre el aspecto del paciente, lo cual constituye un elemento de insustituible valor a pesar de su carácter subjetivo. Las recomendaciones de la IDSA incluyen la "ausencia de aspecto de enfermedad" como un criterio de bajo riesgo de complicaciones,¹³ mientras una investigación en centros canadienses argumenta que es un parámetro reproducible y confiable con un coeficiente kappa=0,69.¹¹ En nuestro trabajo, el compromiso del estado general estuvo asociado con la evolución desfavorable de los pacientes y mantuvo ese comportamiento en el análisis multivariado.

La coexistencia de 3 ó más factores de riesgo (FR) en un mismo paciente, aumenta notablemente la probabilidad de evolución desfavorable en las condiciones de nuestra investigación. A partir de estos datos, pudimos discriminar 2 grupos con diferente patrón de comportamiento y elaborar un modelo pronóstico que determina la evolución de los episodios de NF con alta sensibilidad y especificidad. La creación de herramientas que pronostican el curso de la NF en otros centros ha obtenido índices de VPN y sensibilidad similares a los de nuestro estudio.^{11,14,17,21,39}

Al reducir el grupo de bajo riesgo a la presencia de ninguno o solo un FR, el VPN y la sensibilidad se elevan al 100 %; sin embargo, solo podríamos predecir la evolución en la mitad de los episodios de NF.

La prioridad en estas intervenciones es minimizar el número de enfermos que evolucionan desfavorablemente, a pesar de haber sido catalogados como de bajo riesgo. De este modo, nuestras perspectivas se dirigen a la validación de esta regla de decisión con la adición de reactantes de fase aguda que contribuyan a discriminar el verdadero riesgo en cada episodio de NF.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mateos MC, Arguiñano JM, Ardaiz MA. Infecciones en pacientes oncohematológicos no trasplantados. An Sist Sanit Navar 2005;28:59-81.

2. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39(Supl 1): 32-7.
3. Díaz-Pedroche C, Salavert M, Aguado JM. Evaluación individualizada del riesgo de infecciones en el paciente oncohematológico. *Rev Esp Quimioterap* 2006; 19: 117-29.
4. Berenguer J. Complicaciones infecciosas en pacientes hematológicos no transplantados. *Haematologica* (ed. esp.) 2002; 87(Supl 1): 221-6.
5. Fortún J. Principales infecciones en el paciente oncológico: manejo práctico. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27(Supl 3): 17-31.
6. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1103-10.
7. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 893-900.
8. Carreras E, Mensa J. Neutropenia febril: pasado, presente y futuro. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23(Supl 5): 2-6.
9. Pizzo PA. The compromised host. In: Goldman L, Bennett JC, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 21 ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 1569-81.
10. Donowitz GR, Maki DG, Crnich CJ, Pappas PG, Rolston KV. Infections in the neutropenic patient -new views of an old problem. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*; 2001. p. 113-39.
11. Klaassen RJ, Goodman R, Pham BA, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 10129.
12. Basu SK, Fernández ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7958-66.
13. Hughes TW, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 73051.
14. Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CI, Becker A, Cofré J, Cumsille M, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 678-83.
15. Innes HE. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: A prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* 2003; 89: 43-9.

16. Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, Buchanan GR, DeBaun MR. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1 100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer* 2001;92:909-13.
17. Uys A, Rapoport BL, Anderson R. Febrile neutropenia: A prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer* 2004;12:555-60.
18. Vusirikala M. Supportive care in Hematologic malignancies. En: Greer JP, Lukens JN, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11 ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
19. Lumbreras C, Lizasoain M, Aguado JM. Antifúngicos de uso sistémico. En: Pascual A, Martínez L, Almirante B, Miró JM, eds. *Actualización en antimicrobianos*. Doyma 2004;70:56-69.
20. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2008. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
21. Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CI, Becker A, Cofré J, Cumsille M, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004;22:3784-9.
22. Paganini HR, Rodríguez T, Zubizarreta P, Latella A. Criterios de bajo riesgo de mortalidad en niños con neutropenia y fiebre durante la quimioterapia por cancer. *Medicina (Buenos Aires)* 2001;61:63-6.
23. Link H, Bohme A, Cornely OA, Hoffken K, Kellner O, Kern WV, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients: Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003;82(Supl 2):105-17.
24. Paganini H, Gómez S, Sarkis C, Casimir L, Debbag R. Eficacia clínica de ceftriaxona más amikacina en el tratamiento empírico de niños neutropénicos febriles de bajo riesgo de mortalidad. *Med Infant* 1998;5:244-8.
25. Bodey GP, Bucley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Inter Med* 1966;64:328-40.
26. Prentice HG, Kibbler CC. Towards a targeted, risk based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000;110:273-84.
27. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J. A randomized, doubleblind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph /ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:1155-63.

28. De Pauw BE. Treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *J Chemother* 2001;13:181-92.
29. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:31622.
30. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, Rytting M, Zipf T, Chan KW, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999;86:12634.
31. Batlle M, Lloveras N. Manejo del paciente con neutropenia de bajo riesgo y fiebre. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(Supl 5):30-4.
32. ALL Study Task Force. ALL IC-BFM 2002. 13th Annual meeting of I-BFM-SG. Budapest Hungary; May 3-5; 2002.
33. Teira R, Lazarralde E, Santamaría JM. Incidencia de bacteriemia en grupos histológicos de neoplasias hematológicas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:24-9.
34. Arceci RJ, Aplenc J. Acute myelogenous leukemia in children. En: Greer JP, Lukens JN, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11 ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
35. Sánchez A, García R, Cortés H, Paz L. Evolving treatment of fever and neutropenia in cancer patients. *Rev Oncol* 2002;4:297-307.
36. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: Pros & cons. *Clin Infect Dis* 1999;29:503-7.
37. Rubinstein E, Cammarata S, Oliphant T, Wunderink R. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: A randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;32:40212.
38. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J, 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.
39. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K, Cantor SB, Martin CG, Kurtin D, et al. Time to clinical response: An outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol* 2000;18:3699-706.

Recibido: 8 de julio del 2009.

Aprobado: 22 de julio del 2009.

Dr. *Alberto Arencibia Núñez*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado Postal 8070. Ciudad de La Habana, CP 10800, Cuba. Tel (537) 6438268, 6438695, Fax (537) 6442334. e-mail: ihidir@hemato.sld.cu. Sitio web: <http://www.sld.cu/sitios/ih>

-