

Artículos originales

Características epidemiológicas y microbiológicas de los episodios de Neutropenia Febril (NF) en niños con cáncer en el Hospital del Niño - Dr. José Renán Esquivel (HNJRE)

[Epidemiological and microbiological characteristics of episodes of Febrile Neutropenia (NF) in children with cancer at the Hospital del Niño - Dr. José Renán Esquivel (HNJRE)]

Dora Estripeaut^{1,2}, Ximena Norero¹, Elizabeth Castaño¹, Jacqueline Levy¹, Mayela Galástica³, Danitza Ureña³, Kenia Miller⁴, Tessie Ferrer⁵, Serena Villaverde⁶, Joel Méndez⁷, Jorge D. Méndez-Ríos^{8,9}

1) Servicio de Infectología, Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel, Panamá, Rep. de Panamá; 2) Sistema Nacional de Investigación (SNI), SENACYT, Panamá, Rep. de Panamá; 3) Universidad de Panamá, Facultad de Medicina, Panamá, Rep. de Panamá; 4) Servicio de Hemato-Oncología, Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel, Panamá, Rep. de Panamá; 5) Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Cecilio de Granada, Granada, España; 6) Servicio de Pediatría, Hospital 12 de Octubre, Madrid, España; 7) Servicio de Epidemiología, Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel, Panamá, Rep. de Panamá; 8) Sección de Genética e Inmunología, Escuela de Medicina, Universidad Interamericana de Panamá; 9) Laboratorio de Diagnóstico Molecular, Centre Hospitalier de L'Université Laval, Québec, Canada.

Correspondencia: Dra. Dora Estripeaut / Email: destripeaut@gmail.com

Recibido: 7 de mayo de 2023

Aceptado: 15 de julio de 2023

Publicado: 18 de noviembre de 2023

Palabras clave: neutropenia febril, cáncer, quimioterapia, pediatría.

Keywords: febrile neutropenia, cancer, chemotherapy, pediatrics.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran no tener conflictos de interés asociados a este manuscrito y la obtención de consentimiento informado fue eximido. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional Doctor José Renán Esquivel.

Financiamiento: Los autores declaran haber recibido financiamiento del Sistema Nacional de Investigación (SNI).

Reproducción: Artículo de acceso libre para uso personal e individual. Sujeto a derechos de reproducción.

Datos: Los datos crudos anonimizados serán provistos a solicitud por el autor correspondiente.

DOI: 10.37980/im.journal.rspp.20232175

Resumen

Introducción: La neutropenia febril (NF) constituye una complicación frecuente, considerada una urgencia infectológica en los pacientes con cáncer que reciben tratamiento mielosupresor. **Metodología:** Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo a través de la revisión de los expedientes de todos los episodios de NF secundarios a quimioterapia ingresados en el Hospital del Niño - Dr. José Renán Esquivel durante el periodo de enero a diciembre de 2017. **Resultados:** El estudio consistió en la evaluación de características epidemiológicas e identificación de agentes infecciosos en 49 casos de NF, y 104 eventos febriles. Se observó que el 51% de los casos eran varones, con una edad promedio de 7 años, y recuperación de NF en los primeros 7 días del 68%. La mayoría de las hospitalizaciones (53,8%) duraron de 1 a 7 días, con una relación directa con los días de fiebre y la presencia de neutropenia. La letalidad registrada fue de 6.1%. Los agentes etiológicos más frecuentes fueron la *Pseudomonas aeruginosa*, los *Estafilococos* coagulasa negativos y *Staphylococcus aureus* meticilino sensible. **Conclusión:** Los hallazgos permiten conocer la epidemiología actual de los pacientes con NF que se admiten al hospital, con el fin de optimizar el tratamiento para reducir la tasa de letalidad.

Abstract

Introduction: Febrile neutropenia (NF) constitutes a frequent complication, considered an infectious emergency in cancer patients receiving myelosuppressive treatment. **Methodology:** A descriptive retrospective study was conducted by reviewing the records of all episodes of NF secondary to chemotherapy admitted to the Hospital del Niño - Dr. José Renán Esquivel during the period from January to December 2017. **Results:** The study consisted of the evaluation of epidemiological characteristics and identification of infectious agents in 49 cases of NF, and 104 febrile events. It was observed that 51% of the cases were male, with a mean age of 7 years, and recovery from NF in the first 7 days of 68%. Most hospitalizations (53.8%) lasted from 1 to 7 days, with a direct relationship with the number of days of fever and the presence of neutropenia. The case fatality rate was 6.1%. The most frequent etiological agents were *Pseudomonas aeruginosa*, coagulase-negative *Staphylococci* and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. **Conclusion:** The findings provide insight into the current epidemiology of patients with NF admitted to the hospital, in order to optimize treatment to reduce the case-fatality rate.

INTRODUCCION

La presencia de neutropenia febril (NF) constituye una complicación frecuente y una emergencia infectológica en los pacientes con cáncer. Es una emergencia caracterizada por la presencia de fiebre y neutropenia en pacientes con cáncer. Las infecciones en estos pacientes representan las complicaciones más frecuentes y con una mortalidad importante [1].

En las últimas dos décadas se ha observado cambios epidemiológicos de las infecciones en pacientes con NF que obedecen a diversos factores como: nuevos tratamientos quimioterapéuticos, mayor intensidad y duración de la neutropenia, mayor uso de catéteres venosos centrales y mayor número de procedimientos invasores [1].

En el HNJRE, las hospitalizaciones por neutropenia febril corresponden al 11 % del total de hospitalizaciones de los pacientes con cáncer [2]. La mortalidad asociada a NF es del orden de 2 a 3% en niños, siendo mayor en los pacientes con episodios de NF de alto riesgo. Esto destaca la necesidad de entender a profundidad la NF y los agentes mayormente involucrados con esta complicación [2].

La prevalencia de los patógenos varía entre países y hospitales, por lo que es altamente recomendable realizar vigilancia epidemiológica en forma estricta de los microorganismos identificados y de sus patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos, para realizar una terapia empírica racional y acorde a la realidad institucional.

La primera revisión de las características epidemiológicas y microbiológicas de la NF en el HNJRE fue realizada en 1991 y la última en 2004, desde entonces, no se ha vuelto a hacer un análisis de la situación [3-4].

El objetivo de estudio fue conocer las características epidemiológicas de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer en el Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel durante el periodo de un año y compararlo con los estudios previos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este estudio describe las características epidemiológicas de los casos de NF hospitalizados en el Hospital del Niño - Doctor José Renán Esquivel (HNJRE), y se comparan los resultados con estudios previos.

Se realizó un estudio observacional descriptivo a través de la revisión de los expedientes de todos los episodios de neutropenia febril (NF) secundarios a quimioterapia ingresados en el Hospital del Niño - Dr. José Renán Esquivel durante el periodo de enero a diciembre de 2017.

Como criterio de inclusión se tomó todo paciente con diagnóstico clínico de salida de NF. Se excluyeron aquellos casos en donde la NF no estaba asociada al cáncer.

Se evaluaron variables como aparición de NF, agente microbiológico, sitio de aislamiento del patógeno, patrón de susceptibilidad a antibiótico, letalidad, terapia antimicrobiana empírica, entre otras variables.

Se consideró fiebre la presencia de por lo menos una temperatura oral $>38.3^{\circ}\text{C}$ o mayor de 38.0°C sostenida por más de 1 hora y neutropenia a la cuenta absoluta de neutrófilos <500 células o $<1,000$ células/ mm^3 con tendencia a descender por debajo de <500 células/ mm^3 en las próximas 24h.

RESULTADOS

Se identificó un total de 104 episodios de NF en 49 pacientes pediátricos con cáncer, todos admitidos durante el año 2017 (Tabla 1). La media de episodios por pacientes fue de 2.1. El 51% de los casos fueron de sexo masculino, con una edad media de 6.6 años con desviación

estándar (DE) de 3.8. Al evaluar los grupos etarios, se encontró que un 40,4% de la población diagnosticada con NF corresponde al grupo de 5 a 9 años; seguido en frecuencia con 31.3% de los pacientes en el grupo de 1 a 4 años y 20,2% en pacientes de 10 a 14 años. (Tabla 2).

Tabla 1. Características epidemiológicas de los pacientes con neutropenia febril.

Características epidemiológicas	2017
Número de pacientes/eventos de NF	49/104
Sexo	
Masculino	51,0%
Femenino	49,0%
Media de episodios por paciente	2.1
Edad promedio	7 años
Identificación de agente etiológico en Hemocultivos	26%
Recuperación en 7 días posteriores a Terapia Antimicrobiana	68%
Días de fiebre en el episodio de NF	1 ^{ro} a 7 ^{mo} día
Letalidad	6.10%

Tabla 2. Casos de neutropenia febril según grupo de edad.

Grupo de edad (años)	Frecuencia	%
1 a 4	41	31.3
5 a 9	42	40.4
10 a 14	21	20.2
Total	104	100.0

Las manifestaciones clínicas más frecuentes identificadas en estos pacientes fueron: vómitos (14.4%), y dolor abdominal (11.5%) (Tabla 3). Otras alteraciones como mucositis severa, taquipnea, hipotensión, alteración del estado mental, hipoxia también fueron identificadas en menor frecuencia. La aparición de NF se presentó asociada con mayor frecuencia en la leucemia linfoblástica aguda en un 55.1% de los casos.

El diagnóstico base de estos eventos de NF también se identificó, revelando en su mayoría asociación con leucemias (56.7%), seguido por Linfoma no-Hodgkin (11.5%), y otros tipos de tumores sólidos y otras patologías tumorales en menor frecuencia (Tabla 4).

Tabla 3. Manifestaciones clínicas a la admisión en pacientes con neutropenia febril N=104

Manifestaciones clínicas	Sí (%)	No (%)
Vómitos	14.4	85.6
Dolor abdominal	11.5	88.5
Mucositis severa	8.6	91.4
Taquipnea	6.7	93.3
Hipotensión	2.9	97.1
Alteración del estado mental	2.0	98.0
Hipoxia <94%	0.9	99.1

Tabla 4. Episodios de neutropenia febril según diagnóstico base.

Diagnóstico base	Fr.	%
Leucemia linfocítica aguda	47	45.2%
Leucemia mielocítica aguda	12	11.5%
Linfoma no Hodgkin	6	5.8%
Rabdomiosarcoma	6	5.8%
Glioblastoma multiforme	5	4.8%
Astrocitoma	4	3.8%
Sarcoma de Ewing	4	3.8%
Leucemia bifenotípica	4	3.8%
Osteosarcoma	3	2.9%
Sarcoma renal de células claras	3	2.9%
Neuroblastoma suprarrenal	2	1.9%
Retinoblastoma	2	1.9%
Sarcoma granulocítico	2	1.9%
Meduloblastoma	2	1.9%
Hepatoblastoma	1	1.0%
Nefroblastoma	1	1.0%
Total	104	100%

Fr: frecuencia.

En cuanto a la fase de la enfermedad asociada a la aparición de la NF, 42.3% de los casos ocurrieron en fase de inducción a remisión; La fase aguda continuó en segundo lugar, con una frecuencia de 32.7% de los casos con NF, seguido por un 17.3% que fueron identificados como recaídas.

La NF apareció en relación a la fase de inducción del tratamiento en la mayoría de los casos (52.9%). El 25.9% de los casos fue identificado durante la fase de consolidación, mientras que 10.6% ocurrieron en la fase de mantenimiento y otro 10.6% no fue consignado.

El tiempo transcurrido entre la quimioterapia y el último episodio de NF también fue evaluado, reportándose que el 49.0% de los casos presentó un periodo de 5 a 9 días. En cambio, el 26.9% de los casos tuvo un periodo de 0 a 4 días; mientras que el 13% presentó un periodo de 10 o más días entre la quimioterapia y el último episodio de NF.

Los días de hospitalización en un 53.8% de los casos fue de 1 a 7 días. Esto fue seguido por el 35.5% de los casos que permanecieron hospitalizados de 8 a 14 días. Un total de 7.8% de los casos de NF requirió 15 o más días de hospitalización.

En cuanto a la duración de la fiebre durante la hospitalización, la mayoría de los casos (89.5%) tuvo fiebre por un periodo de 1 a 7 días. En 8.5% de los casos, la fiebre duró de 8 a 14 días; mientras que el 2% presentó más de 15 días de fiebre. Es importante destacar que en un 8.7% de los casos no se consignó la duración de la fiebre.

En la evaluación de los días de Neutropenia se encontró que el 68.3 % de los casos resolvió entre 1 a 7 días, un 15.4% entre 8 a 14 días y el 6.7% entre 15 a 21 días. Un 2.9% de los pacientes no presentó recuperación del cuadro de neutropenia al alta y en 6.7% de los casos no fue documentado.

En cuanto a la supervivencia y letalidad en la población estudiada se encontró que 95.2% de los casos sobrevivieron al episodio, mientras que 4.8% fallecieron posterior al episodio de NF.

La mayoría (47.1%) de los casos no presentaron un órgano o sitio de infección evidente. En aquellos casos donde se identificó un sitio de infección, los más frecuentes fueron las vías aéreas superiores (15.4%), el sistema gastrointestinal y las vías aéreas inferiores, ambas con

9.7% de los casos. Otros sitios como la cavidad oral, la piel y tejidos blandos, vías urinarias, ojos y los oídos fueron identificados con una frecuencia menor al 6% cada uno.

Entre los sitios de aislamiento de los microorganismos, se destaca el aislamiento en muestra de sangre, con una frecuencia de 80.0%. Esto fue seguido por frecuencias igual o menores al 10% para aislamientos en muestras de orina, secreciones y heces.

Entre los patógenos aislados, se identificó una distribución de 15 aislamientos por bacterias Gram negativas y 13 aislamientos de Gram positivos, y 1 aislamiento por hongo, *Cándida sp.* Entre los Gram negativos, un total de 8 casos fueron identificados como *Pseudomonas aeruginosa*, siendo el patógeno más frecuente en estos pacientes. Dentro del grupo de los Gram negativos, la *E. coli* presentó una frecuencia del 13.3%. Por otro lado, dentro del grupo de los Gram positivos, el *Estafilococo coagulasa negativo* y el *Staphylococcus aureus* meticilino sensible, presentaron cada uno una frecuencia de 30.8% y 23.1% de los aislamientos respectivamente (Tabla 5).

La resistencia antimicrobiana se presentó en 11 ocasiones usando los siguientes antibióticos: Ampicilina, Cefepima, Cefotaxima, Ceftriaxona, Ciprofloxacina, Clindamicina, Eritromicina, Gentamicina, TMP/SMX. Los antibiogramas para cada uno de estos antibióticos presentaron crecimiento bacteriano en 1 ocasión, con excepción de la Ciprofloxacina, la cual presentó 3 eventos de resistencia.

DISCUSIÓN

La NF es una complicación infectológica que se considera urgencia en especial en pacientes pediátricos con diagnóstico de cáncer que reciben quimioterapia. En las últimas décadas, se

ha visto cambios en las características microbiológicas y en la resistencia a antibiótico de los patógenos aislados [5]. En este estudio, se logró evaluar un total de 49 pacientes y 104 eventos de NF en pacientes pediátricos del HNJRE hospitalizados en el año 2017. Estos resultados fueron comparados a un estudio similar del 2004 [4], destacando varias características epidemiológicas de la población evaluada. En el estudio realizado por Castrejón et al, en un periodo de 6 años fueron evaluados 95 pacientes con un total de 173 episodios de neutropenia febril. Ambos estudios presentaron múltiples similitudes en cuanto a las características epidemiológicas como la frecuencia por sexo, una media de episodios por paciente de 2, y una edad promedio de 7 y 8 años (Tabla 1).

En la mayoría de los casos (47%) no se logró identificar el sitio de infección. Al revisar la literatura, estos hallazgos coinciden con lo descrito en otros estudios en donde en una gran cantidad de casos no se logra identificar un sitio de infección, seguido por infecciones del sistema respiratorio [6]. Es importante destacar que los aislamientos en este estudio fueron primordialmente bacterianos, causando manifestaciones clínicas asociadas a esta patología, sin embargo, no se deben subestimar las infecciones de etiología viral en estos pacientes [6], las cuales afectan más frecuentemente el sistema respiratorio alto y bajo.

La identificación del agente infeccioso únicamente se logró en 26% de los casos, muy similar al 24% reportado en 2004. Sin embargo, sí se observó diferencias en el tiempo de recuperación, en donde el 68% de los casos de este estudio lograron una recuperación en los 7 primeros días de inicio de terapia; mientras que, en el estudio del año 2004, un 46% de los casos presentaron recuperación en los 7 primeros días de inicio de terapia. También se encontró que la mayoría de los agentes aislados fueron

Tabla 5. Gérmenes aislados en neutropenia febril.

Clasificación/especie	Frecuencia	%
Gram negativos		
BLEE +		
<i>Escherichia coli</i>	1	6.7%
BLEE –		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	53.3%
<i>Escherichia coli</i>	2	13.3%
<i>Proteus vulgaris</i>	1	6.7%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	6.7%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	6.7%
No identificado	1	6.7%
Total de aislamientos (Gram negativos)	14	51.7%
Gram positivos		
Estafilococos coagulasa negativos	4	30.8%
<i>Staphylococcus aureus</i> (SAMS)	3	23.1%
<i>Staphylococcus aureus</i> (SAMR)	1	7.7%
Bacilo gram positivo sp.	2	15.4%
<i>Streptococcus viridans</i>	1	7.7%
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	7.7%
<i>Eggerthia cateniformis</i>	1	7.7%
Total de aislamientos (Gram positivos)	13	44.2%
Hongos		3.4
<i>Candida</i> sp.	1	100%
Total de aislamientos (Hongos)	1	100.0
Aislamientos	28	100.0

SAMS: *Staphylococcus aureus* meticilino-sensible; SAMR: *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente.

Gram negativos, mientras que el estudio del 2004 mostró un predominio de aislamientos de Gram positivos. Estas diferencias pueden ser atribuidas a la mejor implementación de protocolos de tratamiento y la disponibilidad de nuevos antibióticos más efectivos.

En cuanto al tipo de cáncer asociado a NF con mayor frecuencia fue la Leucemia Linfoblástica Aguda en 55.1% de los casos. Este hallazgo es

similar a resultados de otros estudios donde la Leucemia Linfoblástica aguda, y otras entidades se asocian con frecuencia a NF [7].

En cuanto al momento de aparición de NF, las fases de la enfermedad y tratamiento más asociadas a NF fueron las de inducción. Esto resalta la importancia de la vigilancia sistemática en estos periodos clínicos.

El tiempo entre la quimioterapia y el último episodio de neutropenia fue de 5 a 9 días, indicando que la mayoría de los pacientes presentarán una remisión completa del cuadro en este periodo. Es importante destacar que en un 89.5% de los casos, el cuadro febril duró de 1 a 7 días. Esto estuvo asociado con los días de hospitalización en donde el 53.8% de los casos permanecieron de 1 a 7 días de hospitalización. De esta forma, se obtuvo evidencias que la fiebre, la neutropenia, y los días de hospitalización están asociados y sirven de factores para evaluar la efectividad del tratamiento. Sin embargo, una cantidad importante (35.5%) requirieron hospitalización más prolongada de 8 a 14 días. La duración de la hospitalización es de gran utilidad para evaluar el tratamiento establecido, y considerar cambios terapéuticos o considerar otros agentes infecciosos (virus u hongos) a partir del 4to día [5,8].

Del total de 49 paciente, 3 defunciones fueron registradas, estableciendo una letalidad del 6.1% en esta población. Este valor es cerca del doble al compararlo con la letalidad de 2.5% y 3% reportada en estudio similar realizado en Argentina y Chile [9-10].

De los aislamientos de patógenos por cultivo, la mayoría de los casos fueron aislados de muestras sanguíneas y sin un sitio de infección evidente. Esto es similar a lo descrito en otros estudios, coincidiendo también en el tipo de agentes infecciosos [11-12]. Entre los Gram negativos se encontraron las *Pseudomonas aeruginosa* y la *Escherichia coli*; en cuanto a Gram positivos: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina y sólo un caso de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente. Esto confirma la importancia de la terapia empírica utilizada actualmente de forma temprana, la cual cubre contra estos patógenos, ya sea como monoterapia o terapia combinada según las últimas recomendaciones

de tratamiento [13-15]. Aunque no se observó importantes diferencias en los grupos de bacterias (Gram positivas y negativas) al compararse con el estudio del 2004, sí se identificó un cambio en la frecuencia de los agentes, recalcando la importancia de monitorizar estos cambios en el tiempo [16].

CONCLUSIÓN

En este estudio se observó un aumento en la recuperación de la NF de los pacientes en los primeros 7 días, lo cual sugiere una optimización y eficacia de los protocolos establecidos para el manejo de NF.

La duración de la hospitalización demostrada en este estudio puede deberse a múltiples factores que deberán ser evaluados a futuro. El aumento del tiempo de hospitalización puede ser afectado por un diagnóstico difícil o tardío y no necesariamente por la aparición de neutropenia.

Desde la década de los 80, se reporta un predominio de infecciones causadas por bacilos Gram negativos, y posteriormente en el 2004, se observó un descenso en la frecuencia de estos patógenos junto a un aumento relativo de los cocos Gram positivos.

En el 2017 observamos aumento de infecciones por Gram negativos nuevamente. Las bacterias identificadas con mayor frecuencia incluyen *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, y *Staphylococcus aureus* meticilino sensible que respalda el tratamiento empírico actual el cual se basa en el uso de Cefepima como monoterapia.

La resistencia a antibiótico se identificó en 36.7% (11/27) de los aislamientos bacterianos, con una frecuencia de resistencia mayor al usar Ciprofloxacina.

REFERENCIAS

- [1] Krishnamani K, Gandhi LV, Sadashivudu G, Raghunadharao D. Epidemiologic, clinical profile and factors affecting the outcome in febrile neutropenia. *South Asian J Cancer* 2017;6(1):25-7. doi: 10.4103/2278-330X.202565. PMID: 28413792; PMCID: PMC5379889.
- [2] Registro estadístico Hospital del Niño doctor José Renán Esquivel. 2011. Panamá
- [3] Castaño E, Moreno B, Sáez-Llorens X. Complicaciones infecciosas en niños con leucemia durante episodios de neutropenia y fiebre. *Rev Hosp Niño*. 1992;11:31-5.
- [4] Castrejón M, Achú MS, Estripeaut D. Características microbiológicas de la neutropenia febril en niños con cáncer. *Hospital del niño. Congr Nac Pediatría*. julio de 2004.
- [5] Rolfes N, Lümmen G. Management of febrile neutropenia. *Urologe A*. 2011;50(7):810-2. doi: 10.1007/s00120-011-2576-9
- [6] Meidani M, Mirmohammad Sadeghi SA. Respiratory Viruses in Febrile Neutropenic Patients with Respiratory Symptoms. *Adv Biomed Res*. 2018; 7:5. doi: 10.4103/abr.abr_433_15. eCollection 2018.
- [7] Castagnola E, Fontana V, Caviglia I et al. A Prospective Study on the Epidemiology of Febrile Episodes during Chemotherapy-Induced Neutropenia in Children with Cancer or after Hemopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Infect Dis*. 2007;45(10):1296-304. doi: 10.1086/522533. Epub 2007 Oct 5. PMID: 17968824.
- [8] Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B 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(18):2082-94. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7017. Epub 2017 May 1.
- [9] Paganini HR, Aguirre C, Puppa G et al. A prospective, multicentric scoring system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer*. 2007; 109(12):2572-9. doi: 10.1002/cncr.22704.
- [10] Basu SK, Fernandez 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(31):7958-66. doi: 10.1200/JCO.2005.01.6378.
- [11] Solís Y, Álvarez AM, Fuentes D et al. [Bloodstream infections in children with cancer and high risk fever and neutropenia episodes in six hospitals of Santiago, Chile between 2004 and 2009]. *Rev Chilena Infectol*. 2012 Apr;29(2):156-62. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182012000200006. PMID: 22689029.
- [12] Bradley SJ. Control of glycopeptide-resistant enterococci in an oncology unit. *Pharmacotherapy*. 2000;20(9 Pt 2):203S-212S; discussion 224S-228S. doi: 10.1592/phco.20.14.203s.35047.
- [13] Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T et al. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. *Rev Chil Infectol*. 2005;22 Suppl 2:S79-113. Epub 2005 Nov 4.
- [14] Pereira CAP, Petrilli AS, Carlesse FA, Luisi FAV, da Silva KVTB, de Martino Lee ML. Cefepime monotherapy is as effective as ceftriaxone plus amikacin in pediatric patients with cancer and high-risk febrile neutropenia in a randomized comparison. *J Microbiol Immunol Infect*. 2009;42(2):141-7. PMID: 19597646.
- [15] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA 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(4):e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073.
- [16] Yadegarynia D, Fatemi A, Mahdizadeh M, Kabiri Movahhed R, Alizadeh MA. Current spectrum of bacterial infections in patients with nosocomial fever and neutropenia. *Casp J Intern Med*. 2013;4(3):698-701. PMID: 24009963; PMCID: PMC3755838.
- [17] Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA et al. "Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecci Microbiol Clín*. 2017;35(7): 451-60. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.005>.