

Neutropenia febril en pacientes oncohematológicos: una revisión sistemática sobre el perfil bacteriológico y la resistencia en América Latina

Febrile neutropenia in oncohematological patients: a systematic review on bacteriological profile and resistance in Latin America

Andrés Felipe Mercado González^{1, a} , David Sebastián Abril Valdez^{1, b} , Esteban Adrián Reibán Espinoza^{1, c} , Angely Tatiana Palacios Palacios^{1, b}

Filiación y grado académico

¹ Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.

^a Especialista en Epidemiología y Salud Pública.

^b Estudiante de pregrado de Medicina.

^c Especialista en Hematología.

Contribución de autoría

Todos los autores han participado de forma equitativa en la concepción del artículo.

MQ-G: análisis y valoración de calidad de estudios, conclusiones, revisión final del artículo.

Fuentes de financiamiento

Ninguna declarada por los autores.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Recibido: 20-07-2022

Aceptado: 30-09-2022

Publicado en línea: 05-10-2022

Citar como

Mercado A, Abril D, Reibán E, Palacios, A. Neutropenia febril en pacientes oncohematológicos: una revisión sistemática sobre el perfil bacteriológico y la resistencia en América Latina. Rev Peru Cienc Salud. 2022; 4(4): 00-00. doi: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2022.4.4.388>

Correspondencia

Andrés Felipe Mercado González
Dirección: Av. De las Américas S/N y calle Humboldt, Cuenca - Azuay, Ecuador.
Cel.: +593 980213445
Email: drandresmercado@gmail.com

RESUMEN

Objetivo. Describir la neutropenia febril en pacientes oncohematológicos en América Latina, su perfil bacteriológico y resistencia. **Métodos.** Se realizó un estudio de tipo revisión sistemática, siguiendo criterios PRISMA con la finalidad de responder al objetivo de investigación. Fue recolectada información de estudios observacionales, artículos de revisión, metaanálisis, revisiones sistemáticas, en inglés y español. La revisión se realizó en las bases de datos LILACS, PubMed, ScienceDirect y SciELO, utilizando para la estrategia de búsqueda términos del Medical Subject Headings (MeSH) y descriptores de ciencias de la Salud (DeCS). **Resultados.** Fueron seleccionados un total de 9 artículos, donde se evidenció que los gérmenes predominantes asociados a pacientes con neutropenia febril son los bacilos gramnegativos, siendo la *Escherichia coli* el principal y menos resistente. Por otro lado, la *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa* son microorganismos gramnegativos más resistentes, provocando cuadros de infección más severos. Los antimicrobianos con buena eficacia y ausencia de resistencia frente a estos agentes patógenos, están los carbapenémicos, amikacina, meropenem y tigeciclina. El *Stafilococo aureus* y el *Stafilococo epidermidis* son los grampositivos principalmente aislados, teniendo una resistencia amplia y sensibilidad del 100 % al linezolid, daptomicina y vancomicina. **Conclusiones.** Colombia es el país que presenta mayor resistencia antimicrobiana dentro de América Latina. No obstante, existe un aumento de bacterias resistentes con el transcurso del tiempo, tras el uso incorrecto de antimicrobianos, omisión de exámenes microbiológicos y falta de evidencia científica; por ello, es importante la realización de estudios cuantitativos microbiológicos en países de América Latina con el fin de establecer un tratamiento empírico con buenos resultados.

Palabras clave: neutropenia febril; pruebas de sensibilidad microbiana; farmacorresistencia microbiana; infecciones bacterianas (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Objective. To describe febrile neutropenia in oncohematological patients in Latin America, its bacteriological profile and resistance. **Methods.** A systematic review study was carried out, following PRISMA criteria in order to respond to the research objective. Information was collected from observational studies, review articles, meta-analysis, systematic reviews, in English and Spanish. The review was carried out in the LILACS, PubMed, ScienceDirect and SciELO databases, using Medical Subject Headings (MeSH) terms and health sciences descriptors (DeCS) for the search strategy. **Results.** A total of 9 articles were selected, showing that the predominant germs associated with patients with febrile neutropenia are gram-negative bacilli, with *Escherichia coli* being the main and least resistant. On the other hand, *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomona aeruginosa* are more resistant gram-negative microorganisms, causing more severe infection. The antimicrobials with good efficacy and absence of resistance against these pathogens are carbapenemics, amikacin, meropenem and tigecycline. *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* are the main gram-positive agents found, with a wide resistance and 100% sensitivity to linezolid, daptomycin and vancomycin. **Conclusions.** Colombia is the country with the highest antimicrobial resistance in Latin America. However, there is an increase in resistant bacteria over time, due to incorrect use of antimicrobials, omission of microbiological examinations and lack of scientific evidence; therefore, it is important to carry out quantitative microbiological studies in Latin American countries in order to establish empirical treatment with good results.

Keywords: febrile neutropenia; microbial susceptibility testing; microbial drug resistance; bacterial infections (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril (NF), según la guía de la Red Nacional Comprehensiva de Cáncer, se define como la presencia de un valor absoluto menor a 500 neutrófilos/mm³ o hasta 1000 neutrófilos/mm³, pero que se prevea dentro de los resultados del hemograma en los siguientes dos días una disminución por debajo de 500 neutrófilos/mm³ ⁽¹⁾. Además debe presentar fiebre, con una temperatura oral de 38,3 °C o mayor en una sola ocasión; no obstante, si la temperatura es menor, esta debe ser mantenida durante más de una hora o presentar una recurrencia de 2 ocasiones durante un periodo de 24 horas ⁽²⁾.

La duración de la neutropenia es variable, con un promedio de 13 días relacionado con el tiempo de recuperación medular, y en la mayoría de pacientes 7 días; sin embargo, el tiempo máximo de recuperación evidenciado es de 30 días ⁽³⁾. En relación a la fiebre, esta tiene un periodo promedio de duración de 3 días; no obstante, el mínimo es de 1 día y el máximo de 7 días, tiempo de duración relacionado con el síndrome febril persistente ⁽³⁾.

La NF se manifiesta ante una pérdida de funcionalidad iatrogénica de los neutrófilos en aquellos pacientes sometidos a procedimientos de remisión frente a neoplasias especialmente hematológicas, específicamente tras el primer ciclo de quimioterapia o trasplante de células madre ⁽⁴⁾, lo cual favorece la presencia de episodios infecciosos de diferente origen, siendo la etiología bacteriana el 63 % de estas ^(5,6). Los microorganismos causantes de infecciones presentan un incremento en la resistencia antimicrobiana, lo que resulta un fenómeno progresivo detectado tanto en hospitales como en la comunidad ^(7,8).

Es realmente necesario siempre iniciar una terapia empírica antibiótica lo antes posible, administrándose preferentemente en la primera hora de la presentación febril ⁽⁹⁾. Por ello, es necesario instaurar un manejo antibiótico adecuado, según el riesgo de desarrollar complicaciones, requiriendo hospitalización y antibioterapia intravenosa en grupos de alto riesgo o terapia oral en casos de riesgo mínimo ^(9,10).

La elección antimicrobiana se rige a características de susceptibilidad y resistencia, es decir, antes de usar cualquier tratamiento empírico es importante determinar la epidemiología bacteriana ^(9,10); sin embargo, la información microbiológica en América Latina es muy limitada y la resistencia ha incrementado ⁽⁵⁾. Por consiguiente, es necesario un conocimiento científico que permita determinar los microorganismos

comúnmente aislados en la región, conjuntamente con el grado de resistencia que presentan los patógenos y la determinación de antimicrobianos con un amplia cobertura antibacteriana, caso contrario la resistencia será mayormente preocupante ^(11,12). La neutropenia febril hoy en día continúa siendo una de las complicaciones más importantes en el tratamiento del cáncer, comprometiendo la eficacia en la remisión, aumentando la permanencia hospitalaria y mortalidad en un 11 % de pacientes oncohematológicos ⁽¹³⁾.

MÉTODOS

Criterios de elegibilidad

Se realizó un estudio de tipo revisión sistemática, siguiendo los criterios PRISMA, en los que se incluyó artículos indexados que contengan información sobre resistencia y sensibilidad bacteriana en la neutropenia febril en América Latina, en humanos, artículos en idioma inglés y español, estudios observacionales, artículos de revisión, metaanálisis, revisiones sistemáticas. Se excluyeron artículos duplicados, incompletos o que no tuvieran relación con el tema.

Fuentes de información

Las fuentes de información fueron buscadores científicos accesibles en la web. Se estableció la búsqueda mediante las bases de datos: LILACS, PubMed, ScienceDirect y SciELO. La búsqueda se limitó a artículos entre el 31 de diciembre del 2017 y el 31 de diciembre del 2022.

Estrategia de búsqueda

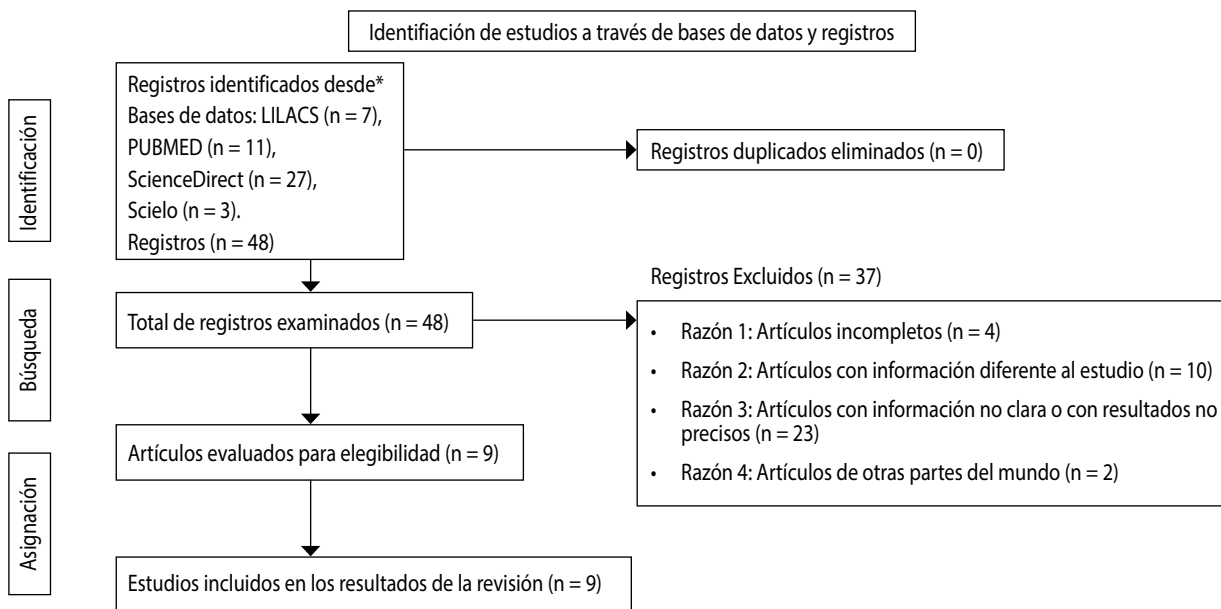
La búsqueda se realizó mediante el uso de términos del Medical Subject Headings (MeSH) para búsqueda bibliográfica en inglés, que incluyó términos como "drug resistance, bacterial", "febrile neutropenia", "bacterial infections" y descriptores en ciencias de la salud (DeCS) para bibliografía en español, en la que se incluyó "farmacorresistencia bacteriana", "neutropenia febril" "infecciones bacterianas". La combinación de los descriptores se efectuó mediante el operador booleano AND.

Proceso de selección de estudio

Se utilizó el flujograma PRISMA para la selección de los estudios que se incluyeron dentro de los resultados de la investigación (ver Figura 1).

RESULTADOS

A partir de la búsqueda bibliográfica mediante las estrategias de búsqueda y método PRISMA se obtuvieron



** Los registros identificados fueron desde el 31 de diciembre del 2017 al 31 de diciembre del 2022

Figura 1. Flujograma PRISMA

48 artículos de las bases LILACS, PubMed, ScienceDirect y SciELO, de los cuales ninguno se encontró duplicado. Sin embargo, del total de estudios identificados, 9 artículos cumplían los criterios de inclusión y fueron incluidos en el artículo, 39 artículos fueron excluidos por tener datos incompletos, información irrelevante, de otra región diferente a América Latina o presentar información diferente al objetivo de estudio (ver Figura 1).

Neutropenia febril en pacientes oncohematológicos: perfil bacteriológico y resistencia en América Latina

En base a la epidemiología de cada estudio se ha obtenido clara evidencia de que los microorganismos más representativos en relación a la etiología bacteriana son los bacilos gramnegativos (BGN), siendo el principal agente la *Escherichia coli* (E. Coli), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (KP), y en menor proporción *Pseudomona aeruginosa* (PA) y otras especies de enterobacterias, considerando a los BGN como los agentes más representativos dentro de los estudios de la neutropenia febril (7,14). Sin embargo, los agentes grampositivos (GP) como el *Estafilococo aureus*, el *Estafilococo epidermidis* y, en menor medida, el *Streptococo viridans*, *Streptococo pneumoniae* y *Enterococcus spp*, tienen una importante y usual presentación dentro de los cultivos de aislados bacterianos (14-16) (ver Tabla 1 y Tabla 2).

Existe evidencia de bacterias resistentes a ciertos antimicrobianos empíricos en pacientes con neutropenia febril, sobre todo enterobacterias GN como la E. Coli,

PA y KP, por mecanismos tales como la presencia de betalactamasa de espectro extendido (BLEE) en un 40 % y productoras de carbapenemasas en un 5 %, en Ecuador. Además, las GP no son la excepción, ya que el *Sthaphylococcus aureus resistente a meticilina* (SARM) se encuentra formando parte de estas bacterias multirresistentes a antibióticos en Colombia, en un 6,8 %, presentándose en estos pacientes inmunocomprometidos (16) (ver Tabla 2).

La E. Coli presenta resistencia a penicilinas de espectro amplio, como ampicilina (86,67 %), clindamicina (50 %), fluoroquinolonas, cefalosporinas de primera generación (C1G) (48,31 %), de segunda generación (Cefoxitina), incluso de tercera y cuarta generación en menor incidencia (15). En cuanto a la piperacilina/tazobactam su uso es controvertido ya que se evidenció un incremento en la resistencia a este antimicrobiano con un 25,53 % (15); sin embargo, es aún recomendada su uso por otros autores, ya que presenta resistencia en un 10 % únicamente (3) (ver Tabla 1 y Tabla 2).

La E. Coli presenta un menor grado de resistencia comparada con otras enterobacterias frecuentes, siendo este microorganismo el menos multirresistente, presentando una buena respuesta y una resistencia menor del 5 % a antibióticos de amplio espectro como amikacina, cefalosporinas de tercera generación, tigeciclina y carbapenémicos (meropenem, imipenem y ertapenem) (3,14) (ver Tabla 1), mientras que para la KP y PA se observan tasas de resistencia mayores al 10 %,

Tabla 1. Neutropenia febril en pacientes oncohematológicos: perfil bacteriológico y resistencia (Colombia, Argentina, México y Cuba)

N.º	Autor	País, año	Tipo de estudio	Muestra		Resultados					
						Bacterias	%	Resistencia	%		
1	Soliz et al. (7)	Ecuador, 2022	Estudio observacional	Muestra	126	Klebsiella	9,5	Resistencia total	70,2		
				Edad media	55	PA	4,8	BLEE*	40		
				Sexo	H 49,2 % M 50,8 %	E. Coli	17,5	KPC**	5		
				Neoplasia	-	Enterobacter spp oraxella	6,4 1		-		
2	Calderón et al. (3)	Ecuador, 2021	Artículo original	Muestra	58	S. Aureus	4,8	-	-		
					H 49 %	Klebsiella	8,16	BLEE*	25		
								KPC**	4		
								Amikacina	0		
								Meropenem	0		
					M 51 %	E. Coli	26,5	Tigeciclina	0		
				P/T***	10						
				Cefepime	82						
			Neoplasia	Leucemia aguda	Enterobacter spp	1,02	-	-			
3	Cortés et al., (20)	Chile, 2020	Estudio observacional	Muestra	95	S. Viridans	100	Penicilina	57		
				Edad	3-10 años						
				Sexo	H 46 % M 54 %			C3G****	29		
				Neoplasia	Leucemia mieloide aguda			Vancomicina	0		
4	Maldonado et al., (14)	Chile, 2018	Estudio observacional	Muestra	206	S. aureus	8,7	Oxacilina	22		
						S. epidermidis	18	Oxacilina	86		
						S. viridans	13,6	Penicilina	71		
						Enterococos spp	2,9	Vancomicina	67		
				Edad	3-12 años	Bacillus subtilis	0,5	-	-		
						Klebsiella	16,5	Gentamicina	50		
								Amikacina	26,5		
								C3G****	67,6		
								Ciprofloxacina	40,6		
								Imipenem	0		
								P aureginosa	2,9	Gentamicina	33
										Amikacina	33
										C3G****	17
										Ciprofloxacina	20
										Imipenem	0
									E. Coli	22,8	Gentamicina
							Amikacina	2,1			
							C3G****	4,2			
							Ciprofloxacina	10,6			
							Imipenem	0			
					Enterobacter spp	2,4	-	-			
					Moraxella lacunata	0,9	-	-			

*BLEE: betalactamasa de espectro extendido; **PC: productor de carbapenemas; ***P/T: piperacilina/tazobactam; ****C3G: cefalosporinas 3ª generación

llegando incluso a sobrepasar el 30 % de resistencia a meropenem; datos evidenciados en Colombia, considerado como el país con mayor índice de resistencia a estos antimicrobianos (15) (ver Tabla 2). Sin embargo, en otros países de América Latina, el imipenem (14) y el meropenem (3) no presentan resistencia y son sugeridos conjuntamente con la tigeciclina y colistina como tratamiento empírico de primera línea en pacientes con alto riesgo de resistencia (17) (ver Tabla 1 y Tabla 2).

En cuanto a los cocos grampositivos (CGP), los *enterococcus* son los agentes más peligrosos ya que presentan resistencia a vancomicina (67 %) (14) y linezolid (50 %) (15), que son fármacos bien tolerados y con baja resistencia frente a otros GP conjuntamente con la daptomicina (17,18); sin embargo, estos agentes son los menos frecuentes, menos del 3 % (14,15). Ahora bien, el arsenal de uso antimicrobiano para los CGP es muy limitado ya que existe alta resistencia a otros fármacos

como penicilinas de amplio espectro, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, cefalosporinas y clindamicina^(15,19) (ver Tabla 1 y Tabla 2).

DISCUSIÓN

Los BGN son los agentes causantes más importantes de infecciones en la neutropenia febril; datos que coinciden con lo propuesto por Loiudice et al.⁽²¹⁾. Sin embargo, existe evidencia en países de América Latina como Argentina⁽¹⁹⁾ y México⁽¹⁸⁾ de que los cocos grampositivos se presentan mayoritariamente, pero existe discrepancia entre cual es el agente principal, ya que tanto el *Estafilococo aureus* y el *Estafilococo epidermidis* son agentes principalmente aislados en los cultivos, y en menor medida el *Streptococo viridans*, *Streptococo pneumoniae* y *Enterococcus Spp*. No obstante, los GN son los principales y en especial la *E. Coli* es el microorganismo más frecuente en países de América Latina como Colombia⁽²²⁾, Ecuador⁽⁷⁾ y Chile⁽¹⁴⁾, mientras que en Argentina, según Loiudice et al.⁽²¹⁾, el principal agente es el *Estafilococo aureus* que, a pesar de ser los GN más representativos, individualmente es el más prevalente.

En cuanto a la neoplasia oncohematológica más frecuente, en base a los resultados expuestos se evidenció que la principal es la leucemia mieloide aguda y linfoblástica aguda. Así, se comparó y vio una clara concordancia con otros autores, siendo la principal la leucemia mieloide aguda con un 13 % en resultados presentados por Loiudice et al.⁽²¹⁾ y Guerrini et al.⁽¹⁹⁾, ambos estudios publicados en Argentina. Sin embargo, entre los datos presentados por Loiudice se incluyeron en el estudio tumores sólidos que se concluyeron como los más frecuentes. A pesar de ello, la leucemia linfocítica aguda también es considerada como una de las principales, ya que no se evidenciaron rangos muy discrepantes entre estas dos neoplasias, tal cual exhibe en sus resultados García et al.⁽²³⁾, en el que concluyen que ambas neoplasias se presentaron en un 26,3 %.

Respecto a la resistencia bacteriana, según los datos planteados, se constató a la PA como la más agresiva y resistente, conjuntamente con los *Estafilococo aureus* y *Enterococos resistentes a la meticilina*, pudiendo causar infecciones graves, en lo que se agrega a la KP y los *enterococos resistentes a vancomicina* como un agente causante de múltiples infecciones resistentes según Herrera et al.⁽²⁴⁾. En Ecuador existe un crecimiento de la resistencia y presencia de bacterias BLEE y KPC, ya que estas en el 2021 eran únicamente de un 25 % y 4 %, respectivamente⁽³⁾ y en el año 2022 estas incrementaron a un 40 % en cuanto a las bacterias productoras BLEE y un 5 % para las KPC⁽⁷⁾.

Con base a los resultados podemos observar una marcada sensibilidad a los carbapenémicos, amikacina, meropenem, tigeciclina en los GN y en los CGP, linezolid, daptomicina y vancomicina, excepto en Chile y Colombia que los *Enterococos spp* presentaron resistencia a los mismos⁽¹⁴⁾. Una limitante que se presentó fue la evidencia de la tigeciclina en la que únicamente se presentó resistencia del 0 % en *E. Coli*; sin embargo, en reportes biológicos esta tuvo una sensibilidad del 100 % en aislados de KP en Argentina⁽²⁴⁾, por lo que la convierte en un antimicrobiano sensible hacia enterobacterias.

En Colombia se constató resistencia a la Ciprofloxacina, en un 18 %, 37 % y 26 %, para *E. Coli*, KP y PA, respectivamente⁽¹⁵⁾; y en Chile un 11 %, 41 % y 20 %⁽¹⁴⁾, conjuntamente con lo que evidenció Cataño et al.⁽²⁵⁾, quienes observaron resistencia a este antimicrobiano en varias cepas dentro de su estudio. Así mismo, se han obtenido datos de una alta resistencia antimicrobiana en Colombia (33 %) en presencia de BLEE y resistencia a carbapenemasas⁽²³⁾, mientras que en otros países no existe una alta prevalencia de GN resistentes a carbapenémicos.

Finalmente, existe discrepancia del uso de piperacilina/tazobactam, ya que en Ecuador se evidencia una baja resistencia del 10 %⁽³⁾; sin embargo, Herrera et al.⁽²⁴⁾ reportaron una resistencia del 60 %, conjuntamente con otros autores que exponen datos que confirman un incremento en cuanto a la resistencia a este antimicrobiano.

La realización de un estudio microbiológico como estrategia de uso de antimicrobianos no debe ser omitido, ya sean de escalada en pacientes de bajo riesgo, desescalada en pacientes de alto riesgo o aquellos que iniciaron con antimicrobianos de amplio espectro. Esta estrategia se debe realizar inicialmente con antimicrobianos empíricos eficaces y, finalmente, al tener los resultados del examen, pactar el antimicrobiano más pertinente a fin de evitar incrementar la resistencia bacteriana en estos pacientes inmunodeprimidos⁽²⁶⁾.

CONCLUSIONES

Colombia es el país que presenta mayor resistencia antimicrobiana dentro de América Latina, seguida de Chile, Argentina y Ecuador, respectivamente; sin embargo, la evidencia científica de la neutropenia febril en pacientes hematológicos es muy limitada. Es por ello que se logra recopilar la mayor cantidad de información y se espera discontinuar tratamientos empíricos usados en América Latina que no tienen nada de efectividad y únicamente aumentan la permanencia hospitalaria y mortalidad en estos pacientes inmunocomprometidos. No obstante, no se tienen datos epidemiológicos dentro de varios países

de la región, por lo que se recomienda realizar estudios cuantitativos que ayuden a suplir la falta de información, para así evitar un incremento preocupante de la resistencia bacteriana. Además, es necesario realizar siempre un estudio microbiológico antes de la administración de un antibiótico, para la obtención de los resultados luego de 2 a 3 días después de la administración de los mismos, ya que mediante los resultados se aplica una estrategia de escalada o desescalada dependiendo del riesgo del individuo neutropénico.

REFERENCIAS

- Rivas J. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016 Jul 1; 15(4):212-21.
- Agrawal A, Feusner J. Chapter 33 - Supportive Care of Patients with Cancer. En: Lanzkowsky P, Lipton J, Fish J, editores. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6ª ed. [Internet]. San Diego: Academic Press; 2016 [Consultado 2022 Jul 10]. 620-55. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128013687000338>
- Calderón J, Cercado A. Etiología bacteriana y susceptibilidad antibiótica en adultos con leucemias agudas y neutropenia febril con factores de alto riesgo. *Oncología (Ecuador)*. 2021 Abr 30; 31(1): 74-85.
- Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence*. 2016 Mar 22; 7(3): 280-97.
- Hakim H, Flynn P, Knapp K, Srivastava D, Gaur A. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Sep; 31(9): 623-9.
- Cuervo S, Bermúdez C, Enciso L, Gómez J, Castillo J, Sánchez R, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2014 Oct 1; 18(4): 186-96.
- Soliz C, Caamaño C, Coloma E, Rodríguez A, Ramírez N. Prevalencia de gérmenes con multiresistencia antibiótica en bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes oncológicos hospitalizados: Un estudio de centro único. *Oncología (Ecuador)*. 2022 Ago 6; 32(2): 157-68.
- Alberto F. Resistencia antibiótica en bacilos gram negativos, cóceas gram positivas y anaerobios. implicancias terapéuticas. *Rev Med Clin Condes*. 2014 May 1; 25(3): 432-44.
- Taplitz R, Kennedy E, Bow E, Crews J, Gleason C, Hawley D, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *JCO*. 2018 May 10; 36(14): 1443-53.
- Joncour A, Puyade M, Michaud A, Tourani J, Cazenave F, Rammaert B. Is current initial empirical antibiotherapy appropriate to treat bloodstream infections in short-duration chemo-induced febrile neutropenia? *Support Care Cancer*. 2020 Jul; 28(7): 3103-11.
- Ramos A, Pintos I, Muñoz E. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2018 May 1; 12(55): 3272-6.
- Zimmer A, Freifeld A. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients with Cancer. *J Oncol Pract*. 2019 Ene; 15(1): 19-24.
- Naurois J, Novitzky I, Gill M, Marti F, Cullen M, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010 May; 21(5): 252-6.
- Maldonado M, Acuña M, Álvarez A, Avilés C, de la Maza V, Salgado C, et al. Microorganisms isolated from blood cultures in children with cancer and high-risk febrile neutropenia from five hospitals in Santiago, Chile, 2012-2015. *Revista chilena de infectología*. 2018 Abr; 35(2): 140-6.
- Bello A, Cuesta M, Díaz M, Mendoza L, Sarmiento P. [Microbiological characterization and antimicrobial susceptibility pattern of infections associated with febrile neutropenia in pediatric hemato-oncological patients.]. *Andes Pediatr*. 2022 Feb; 93(1): 65-77.
- Garzón J, Isaza N, Posada A, Mendez R, Arenas J, Ardila M, et al. Características clínicas y microbiológicas de pacientes con neutropenia febril en un hospital Universitario. *Infectio*. 2019; 347-51.
- Barroso G, Quintero Y, Rivas Y. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en el paciente oncohematológico. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia [Internet]*. 2020 Dic [Consultado 2022 Nov 2]; 36(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892020000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Moreno F, Gomez B. Antibiotic Management of Patients with Hematologic Malignancies: From Prophylaxis to Unusual Infections. *Curr Oncol Rep*. 2022 Jul; 24(7): 835-42.
- Guerrini G, Peretti H, Calmaggi A. Complicaciones infecciosas en pacientes con leucemia mieloide aguda. *Actualizaciones en Sida e Infectología [Internet]*. 2018 Jul 1 [Consultado 2022 Oct 30]; Disponible en: <https://revista.infectologia.info/index.php/revista/article/view/26>
- Cortés D, Maldonado M, Rivacoba M, de la Maza V, Valenzuela R, Payá E, et al. Caracterización clínica y microbiológica de episodios de bacteriemia por *Streptococcus* grupo viridans en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo. *Rev chil infectol*. 2020; 383-8.
- Louidice N, Verdinelli C. Neutropenia febril. Análisis de casos en un centro de tercer nivel de atención. *Rev Asoc Med Bahía Blanca*. 2020; 9-19.
- Peña T, Rojas J, Benavidez R, Gómez T, Cadavid D, Ávila D, et al. Características de los pacientes adultos con neutropenia febril en un hospital universitario (Medellín, 2012-2016). *Medicina UPB*. 2019 Dic 15; 38(2): 108-13.
- García K, Londoño J, Villegas L, González M, Correa A. Microbiological diagnosis in febrile neutropenia secondary to chemotherapy for hematologic malignancy. A cohort description. *Acta méd colomb*. 2020; 25-31.
- Herrera C, Córdova E, Badía M, Gomez N, Cornistein W, Oviedo V, et al. La era de los microorganismos multiresistentes: impacto en pacientes neutropénicos febriles. *Actual SIDA infectol*. 2019; 31-8.
- Cataño D, Marín D, Rivera J, Martínez J, Sánchez J, Martínez M, et al. Neutropenia febril asociada a quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas de un centro de referencia en Colombia: características clínicas y desenlaces. *Revista Salud Uninorte*. 2019 Ago; 35(2): 205-20.
- Levene I, Castagnola E, Haeusler G. Antibiotic-resistant Gram-negative Blood Stream Infections in Children With Cancer: A Review of Epidemiology, Risk Factors, and Outcome. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 May; 37(5): 495-8.