



Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile

Marcela Arnello L., Juan A. Quintana B. y Pamela Barraza C.

Febrile neutropenia in children with cancer in a medical center of Santiago, Chile

Febrile neutropenia in cancer patients is a common complication associated to chemotherapy and can be the first manifestation of a potentially lethal infection. In order to adapt our clinical practice to national clinical guidelines, we performed a retrospective review of clinical charts of all children admitted to the Pediatric Unit of Clínica Dávila, from May 1, 2003 to December 31, 2004, with cancer, fever and neutropenia. A total of 57 febrile neutropenic episodes occurred in 25 children and in 44% (25/57) of them an infectious focus could be identified; respiratory infections were the most common (11/25). A microorganism could be identified in 16/57 (x%) of episodes, e.g. 12 recovered from blood cultures (42% coagulase negative *Staphylococcus*, 17% group viridans *Streptococci*, 17% *Escherichia coli* and *Enterococcus* sp, *Candida albicans* y *Pseudomonas aeruginosa* in 8% each one), 3 from a catheter (coagulase negative *Staphylococci*) and 1 from a bronchoalveolar lavage (*Pneumocystis jiroveci*). At admission, 63% of children received treatment with 2 antibiotics, mostly ceftazidime and amikacin (39%) and 21% received vancomycin. In 37% of patients therapy required adjustment due to a poor response. Fifty six episodes had a favorable resolution with one patient dying of septic shock. Frequency of microorganism detection, the distribution of species recovered and the favorable resolution are comparable to that reported from industrialized countries.

Key words: pediatrics; febrile neutropenia; infection; cancer.

Palabras claves: pediatría; neutropenia febril; infección; cáncer.

Clínica Dávila, Santiago, Chile.

Servicio de Pediatría.

Recibido: 18 de enero 2006

Aceptado: 28 junio 2006

Correspondencia a:

Marcela A. Arnello Lechuga.

marcearnello@yahoo.com

Introducción

La neutropenia en pacientes oncológicos es una complicación frecuente de la quimioterapia. La presencia de fiebre en pacientes neutropénicos con terapia inmunosupresora se considera una emergencia médica dada su alta morbi-mortalidad. A pesar del importante progreso en el manejo y resultado de los episodios de neutropenia febril (NF) en los pacientes con cáncer, la infección bacteriana continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en estas circunstancias. Por esta razón, el diagnóstico y tratamiento de estos episodios debe ser precoz, con inicio inmediato de terapia antimicrobiana, empírica y de amplio espectro. Su manejo exige de la categorización de cada episodio en *alto* o *bajo* riesgo de adquirir una infección bacteriana invasora (IBI), concepto que ha surgido en la década de los noventa como consecuencia de una mejor comprensión de la NF¹⁻³ y que ha permitido implementar estrategias diferenciadas, apropiadas a cada episodio según el riesgo que éste implique. En consecuencia, las intervenciones diagnósticas y terapéuticas en la NF han experimentado importantes modificaciones.

Comprender que existen episodios de NF de alto riesgo para desarrollar infecciones invasoras, de presentar complicaciones graves y de fallecer durante los episodios de NF¹, ha permitido mejorar dramáticamente la sobrevida de estos pacientes, desde una mortalidad atribuible a infecciones bacterianas de 90% en la década de los sesenta, a menos del 10% en la década de los noventa⁴.

No obstante, aún existen importantes dificultades terapéuticas debidas a variaciones en el tiempo del espectro etiológico, la utilización de quimioterapia con mayor efecto inmunosupresor y un continuo incremento de la resistencia a antimicrobianos.

El espectro de los microorganismos causantes de las infecciones en pacientes neutropénicos ha cambiado a través de los años, evolucionando desde un predominio de bacilos gramnegativos en la década de los setenta y principios de los ochenta, a una preeminencia de cocáceas grampositivas en los noventa⁵. Publicaciones recientes muestran este importante aumento de las bacterias grampositivas, siendo cercano al 60 a 70% de las infecciones microbiológicamente documentadas⁶. No obstante la tendencia anterior, existen variaciones etiológicas regionales, reportándose



un aumento en la incidencia de bacteriemias causadas por bacilos gramnegativos en algunos centros, el que llega incluso a proporciones similares en series europeas⁷. En estudios recientes efectuados en Chile, las etiologías más frecuentemente encontradas fueron *Escherichia coli* (26%), *Staphylococcus aureus* (20%), *Staphylococcus coagulasa negativa* (18%), *Klebsiella pneumoniae* (10%) y *Pseudomonas aeruginosa* (5%)^{8,9}. Se ha atribuido esta modificación en el patrón epidemiológico de las infecciones a distintos factores, entre los cuales podemos mencionar: el uso de antibacterianos profilácticos orales contra bacilos gramnegativos endógenos; el uso de catéteres venosos centrales de duración prolongada; y el daño de la mucosa oral y gastrointestinal producido por la toxicidad de altas dosis de quimioterapia, que favorece la translocación de microorganismos, antes inhabituales (como *Streptococcus* sp y *Candida* sp)^{5,10} al torrente sanguíneo.

Un adecuado conocimiento de la epidemiología microbiana propia de cada institución es esencial para poder definir las pautas de manejo empírico de estos pacientes. Con el propósito de adecuar nuestra práctica clínica a las evidencias nacionales reunidas hasta hoy, nos planteamos revisar la experiencia institucional de los episodios de NF en pacientes pediátricos.

Objetivo de esta revisión fue describir y analizar los aspectos clínicos y microbiológicos de los episodios de NF en niños con cáncer atendidos en nuestro centro hospitalario, con el fin de conocer la realidad actual de una clínica privada y, a futuro, estandarizar el estudio y manejo de ellos, asumiendo los protocolos del Programa Infantil de Drogas Antineoplásicas-PINDA.

Pacientes y Métodos

Revisamos los registros clínicos de todos los pacientes pediátricos oncológicos, bajo 15 años de edad, que ingresaron a la Unidad de Pediatría de Clínica Dávila (UPCD), en un periodo de 19 meses (1° de mayo 2003 - 31 de diciembre 2004), con el diagnóstico de NF.

Definiciones. Neutropenia: recuento de neutrófilos (incluye segmentados, baciliformes, juveniles, mielocitos y promielocitos) en sangre periférica inferior o igual a 500 células/mm³.

Fiebre: presencia de temperatura axilar $\geq 38,5^{\circ}$ C o dos registros térmicos $\geq 38^{\circ}$ C en un período de dos horas.

Falta de respuesta a tratamiento inicial (evolución desfavorable). Se definió en base a parámetros clínicos (inestabilidad hemodinámica, fiebre persistente, nuevo foco) y de laboratorio (PCR cuantitativa en valores estacionarios o en ascenso, persistencia de cultivos positivos después de 72 horas).

Se consignaron en planillas individuales datos bio-

demográficos, enfermedad de base, fecha de diagnóstico, tratamiento quimioterápico, número de episodios de NF por paciente, hallazgos clínicos (temperatura y presión arterial de ingreso, signos/síntomas sugerentes de infección pulmonar, cutánea, gastrointestinal y otros, signos inflamatorios en el sitio de inserción/trayecto del catéter intravascular), hemograma con recuento diferencial de leucocitos al ingreso, tratamiento antimicrobiano empírico utilizado y sus modificaciones, microorganismos aislados de sangre y otros líquidos orgánicos normalmente estériles, duración de la neutropenia y de la hospitalización, uso de antimicrobóticos, de antivirales y factores estimuladores de colonias, ingreso a UCI, necesidad de ventilación mecánica y uso de aminas vasoactivas, mortalidad debida a infección.

Dada la naturaleza descriptiva de nuestro estudio y el reducido número de pacientes en la serie estudiada, solamente se tabularon los datos en tablas y gráficos, utilizando descriptores estadísticos habituales (promedio, rango, mediana) para las características clínicas y microbiológicas de los casos, descartándose la aplicación de análisis estadístico.

Resultados

Entre mayo del 2003 y diciembre del 2004, fueron internados en la UPCD 76 pacientes pediátricos con diagnóstico oncológico. Las patologías de base más frecuente fueron tumores sólidos (52%), leucemias (39%) y linfomas (8%) (Tabla 1). De ellos, 25 pacientes presentaron NF, registrándose un total de 57 episodios (Tabla 2). El 48% de los pacientes presentó 1 episodio, 24% tuvo 2 episodios, 8% tuvo 3 episodios y 20% tuvo 4 o más episodios en el periodo estudiado; la moda fue de 2,3 episodios por paciente (1 a 8).

En el universo analizado 54% eran mujeres, y las edades oscilaron entre 1 y 15 años, con una mediana de 6,8 años (Tabla 3).

En las Tablas 1 y 2 se resume la importancia relativa de la NF según la patología de base del paciente y el número de episodios de NF observado por enfermedad de base, respectivamente. El diagnóstico oncológico predominante (69%) fue leucemia linfoblástica aguda (LLA); en el 50% de estos pacientes hubo un total de 14 episodios de NF y el resto no presentó NF. En 31% de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda (LMA), se observó un total de 6 episodios. Un paciente con linfoma de Burkitt presentó 5 episodios de NF y el resto de los pacientes con linfomas no presentó episodio alguno. Los tumores sólidos fueron la principal patología de base (56%), seguido por leucemias (35%) y linfomas (9%). El sarcoma de Ewing



y el meduloblastoma fueron los tumores sólidos más frecuentes, (25% cada uno). La LLA se presentó en 25% de los pacientes y la LMA en 11%.

En 90%, el episodio de NF ocurrió en el primer año de enfermedad y, en la mayoría, a menos de 6 meses desde la fecha de diagnóstico: (77%) y en 51% a 1 semana o menos del último ciclo de quimioterapia.

La consulta fue precoz (durante las primeras 24 horas de iniciada la fiebre) en 91% de los pacientes.

En 95% de los pacientes la enfermedad se encontraba activa (en quimioterapia endovenosa) al momento del ingreso.

Con respecto a los parámetros clínicos al ingreso, la temperatura media fue de 38,0 °C; el 47% de los pacientes presentó una temperatura entre 38-39 °C y sólo 12% un pico de temperatura mayor a 39°. La presión arterial fue normal en 81% y 6/57 casos (11%) presentaron hipotensión arterial (Tabla 3).

Aplicando los criterios actuales utilizados por el PINDA para clasificar el riesgo de cada episodio, el 53% de los episodios de NF estudiados correspondían a situaciones de bajo riesgo.

Se logró establecer el foco infeccioso en 25/57 (44%) de los casos: patología respiratoria en 11/57 (19,3%), foco cutáneo en 6/57 (10,5%) y digestivo en 4/57 (7%); 4 pacientes (7%) presentaron *shock* séptico requiriendo traslado a UCI. Seis pacientes presentaron bacteriemia. No se comprobó una causa infecciosa en 56% de los casos, ni se pudo determinar con precisión el origen de la fiebre en ellos. En la Tabla 4 se enumeran los diagnósticos de egreso y en cuántos de ellos hubo documentación microbiológica.

El agente infeccioso se identificó en 28% de los casos (16/57), con predominio de cocáceas grampositivas (67%) y luego bacilos gramnegativos. Se aislaron 12 cepas desde sangre (Figura 1), 3 fueron aisladas de cultivos de catéter infectados con *Staphylococcus coagulasa negativa* y una de lavado bronquio-alveolar (*Pneumocystis jirovecii*).

Como terapia antimicrobiana empírica de ingreso, 63% recibió dos fármacos, siendo la combinación más utilizada ceftazidima y amikacina (39%). Otras combinaciones utilizadas fueron: ceftazidima-vancomicina (22%), ceftazidima-cloxacilina (17%), cefotaxima-cloxacilina (17%), ceftazidima-penicilina sódica (3%) y cefazolina-amikacina (3%). Triterapia recibió 32% de los pacientes, de preferencia ceftazidima más amikacina más vancomicina y ceftazidima más amikacina más cloxacilina (33% cada una). Sólo 5% recibió monoterapia (ceftazidima). En 21% (21/57) de los pacientes se utilizó vancomicina al ingreso. Por falta de respuesta al tratamiento anti-infeccioso inicial, en 37% de los pacientes debió modificarse la terapia; en 72% de ellos se utilizó vancomicina combinada.

Tabla 1. Patología de base y frecuencia de la neutropenia febril en cada una de ellas

Patología de base	Total de pacientes (%)	Pacientes con NF (%)	Pacientes sin NF (%)
Leucemias			
LLA	20 (69)	10 (50)	10 (50)
LMA	9 (31)	3 (33)	6 (67)
Total	29	13	16
Linfomas			
de Burkitt	1 (17)	1	0
Hodgkin	3 (50)	0	3
no Hodgkin	2 (33)	0	2
Total	6	1	5
Tumores sólidos			
Osteosarcoma	6 (15)	2	4
Osteocondroma	16 (41)	0	16
Sarcoma de Ewing	3 (8)	3	0
Meduloblastoma	1 (3)	1	0
Hepatoblastoma	2 (5)	2	0
Rabdomiosarcoma	2 (5)	2	0
Tumor de Wilms	6 (15)	1	5
Otros	3 (8)	0	3
Total	39	11	28

LMA: leucemia mieloide aguda. LLA: leucemia linfoblástica aguda. NF: neutropenia febril

Tabla 2. Episodios de neutropenia febril según patología de base

Patología de base	N° episodios	%
LMA	6	10,5
LLA	14	24,6
Tumores sólidos	32	56,1
Linfoma de Burkitt	5	8,8
Total	57	100,0

LMA: leucemia mieloide aguda. LLA: leucemia linfoblástica aguda

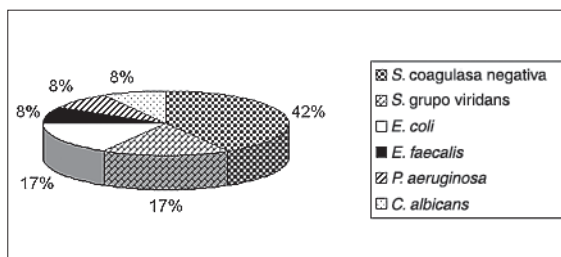


Figura 1. Microorganismos aislados en hemocultivos (n. 12).



Tabla 3. Características biodemográficas y clínicas de los pacientes con episodios de neutropenia febril

	N° pacientes	%
Sexo		
Masculino	26	45,6
Femenino	31	54,4
Edad (años)		
Media	6,8	
Rango	1 a 15	
Enfermedad de base		
Tumores sólidos	32	56,1
Leucemias	20	35,1
Linfomas	5	8,8
Horas de fiebre preingreso		
0 - 24 hrs	52	91,2
24 - 48 hrs	2	3,5
> 48 hrs	3	5,3
Total	57	100,0
Temperatura al ingreso		
≤ 37°	10	17,5
37-38°	13	22,8
> 38-39°	27	47,4
> 39-40°	7	12,3
> 40°	0	0
Total	57	100,0
Presión arterial al ingreso		
Hipotensión	6	10,5
Normal	46	80,7
Aumentada	5	8,8
Total	57	100,0

Tabla 4. Diagnóstico de egreso para los 57 episodios de neutropenia febril

Diagnóstico	N° de episodios	Confirmación microbiológica
Fiebre de origen desconocido	26	0
IRA alta	7	2
Bronconeumonía	2	2
Bronconeumonía viral	2	0
Bacteriemia	6	6
Diarrea aguda	4	0
Celulitis	5	2
Infección cutánea superficial	1	0
Shock séptico	4	4

IRA: infección respiratoria aguda

Susceptibilidad in vitro. Todas las cepas de *Staphylococcus* coagulasa negativa fueron resistentes a oxacilina y sensibles a vancomicina. Las cepas de *Streptococcus* grupo viridans fueron sensibles a cefalosporinas y resistentes a penicilinas. No se aisló *Enterococcus* resistente a aminoglucósidos o vancomicina. Las 2 cepas de *E. coli* aisladas fueron resistentes a cefalosporinas de tercera generación. La cepa de *P. aeruginosa* aislada fue sensible a ceftazidima.

Terapias no anti-bacteriana. Los criterios considerados para la introducción de estas terapias fueron variables: para el uso de antimicóticos, persistencia de fiebre al séptimo día con RAN < 500 células/mm³ y evaluación clínica, de laboratorio y por imágenes; para el uso de antivirales, evidencia clínica o de laboratorio de enfermedad viral; para el uso de filgrastim, neutropenia grave y prolongada. La indicación fue hecha por el médico tratante.

Veintiocho por ciento recibió antimicóticos durante su hospitalización, de preferencia fluconazol (78%). En sólo un paciente se obtuvo un hemocultivo positivo para *C. albicans*, recibiendo tratamiento con anfotericina B y luego fluconazol. En 11% se utilizó aciclovir y en 62% factor estimulador de colonias de granulocitos (filgrastim-Neupogen®). El tiempo de duración de la neutropenia fue menor o igual a 7 días en 72% de los casos, con una media de 5,4 días (rango 1-20) y la duración media de hospitalización fue de 7,2 días, con un rango de 1 a 34 días; sólo 5% requirió una hospitalización prolongada mayor a 1 mes.

Cuatro pacientes ingresaron a UCI a causa de un shock séptico, requiriendo uso de ventilación mecánica y aminas vasoactivas.

Del total de episodios, 56 tuvieron una evolución favorable. Un paciente falleció durante el período de estudio a consecuencia de un shock séptico secundario a bacteriemia por *E. coli*, determinando una mortalidad global para esta experiencia de 1,8%.

Discusión

La NF en los pacientes oncológicos es reconocida como una de las complicaciones y limitaciones más importantes de la quimioterapia en términos de morbimortalidad, siendo las infecciones la principal consecuencia de ella. Se espera que sobre 80% de los pacientes sometidos a quimioterapia intensiva desarrollen fiebre durante los episodios de neutropenia y de ellos, en aproximadamente 50%, se pesquisará una infección o ella permanecerá oculta^{6,11}. La confirmación microbiológica es desgraciadamente insuficiente, en 20 a 30% se demuestra una infección bacteriana según distintas series^{6,8,11}; en otro 30 a 40% se logra



documentar clínicamente la infección y el resto de los episodios es catalogado como fiebre de origen desconocido (FOD). Los diagnósticos más frecuentemente asociados a la NF varían según los distintos grupos de riesgo, siendo bronconeumonía y sepsis los más frecuentes entre los pacientes de alto riesgo, y FOD entre los de bajo riesgo¹².

En nuestro estudio se diagnosticó una infección como causa de fiebre en 44% de los episodios, porcentaje similar al reportado como promedio en la literatura médica; se documentó una etiología microbiana en más de la mitad de estos casos (16/31), lo que coincide con la mayoría de las series. En relación con los microorganismos aislados, la mayor parte de los trabajos refieren 60 a 70% de cocáceas grampositivas^{6,13}, con un alto índice de resistencia a antibacterianos (SAMR, *S. grupo viridans* resistente a penicilina, etc). Nuestra experiencia es concordante con dichas publicaciones ya que del total de los aislados 67% correspondieron a cocáceas grampositivas y sólo 25% a bacilos gramnegativos. Es importante recalcar que todos los aislados de *S. coagulasa* negativa fueron resistentes a oxacilina y susceptibles a vancomicina y que las dos cepas de *Streptococcus* grupo viridans, fueron resistentes a penicilinas. Datos chilenos obtenidos en estudios prospectivos, multicéntricos, dan cuenta de los mismos agentes como causa de bacteriemias, describiéndose resistencia de *S. aureus* y *Staphylococcus coagulasa* negativa a cloxacilina en 44 y 55% respectivamente^{13,14}.

El tratamiento antimicrobiano recibido por nuestros pacientes fue variable, no protocolizado. La terapia empírica más utilizada al ingreso fue una combinación de cefalosporina con actividad anti-pseudomonas (ceftazidima) y un aminoglucósido (amikacina). No se realizó una categorización en grupos de riesgo que permitiera un manejo selectivo de ellos. Nuestra Unidad Clínica de Oncología es relativamente nueva, con sólo 5 años de funcionamiento; además, durante este período trabajaron dos grupos de oncólogos, con diferentes pautas de tratamientos, lo que explicaría la diversidad observada en el estudio y manejo de los episodios.

En conclusión, es importante reforzar la necesidad una adecuada clasificación de los episodios de NF, valorando las variaciones inter-individuales, y efectuar una vigilancia microbiológica continua, que nos permita conocer la epidemiología local de las bacterias prevalentes y sus patrones de resistencia. Así se podrán definir los tratamientos empíricos más apropiados para cada episodio, lo que permitiría disminuir la morbilidad y evitar la mortalidad relacionada, otorgando además amplios beneficios económicos.

La corta duración de los episodios de NF y los

bajos perfiles de resistencia observados en nuestra experiencia avalan la implementación de un manejo ambulatorio y/o el alta precoz con fármacos orales, de aquellos pacientes con episodios de NF con bajo riesgo de complicación (53%).

Por tratarse de una revisión totalmente descriptiva, la calidad de la información no es óptima y está afectada por los sesgos propios de un estudio retrospectivo. Nuestro propósito es a corto plazo estandarizar la atención de nuestros pacientes.

Conclusiones

La proporción de episodios con causa infecciosa documentada microbiológica y clínicamente, fue concordante con la mayoría de las series publicadas, al igual que las características de las especies aisladas y la evolución favorable de esta grave complicación.

Nuestra experiencia confirma la heterogeneidad aplicada al estudio y manejo de la NF en nuestro centro. Creemos necesario protocolizar los episodios y uniformar criterios en la atención de nuestros pacientes, con el objetivo de ofrecerles un enfoque terapéutico racional, proporcionado a la gravedad de sus episodios de NF, clasificándolos en alto y bajo riesgo de adquirir una infección bacteriana invasora. Actualmente estamos iniciando en nuestra clínica un protocolo prospectivo para la evaluación de estos pacientes, que se comenzará a aplicar en los próximos meses.

Resumen

La neutropenia febril (NF) en pacientes oncológicos es una complicación frecuente de la quimioterapia y primera manifestación de una infección potencialmente letal. Con el propósito de adecuar nuestra práctica médica a las guías clínicas vigentes en Chile, revisamos la experiencia de la Unidad de Pediatría, Clínica Dávila, entre mayo 1º, de 2003 y diciembre 31, de 2004. Se analizaron 57 episodios (25 pacientes); se encontró foco infeccioso en 44% (25/57) siendo respiratorio en 11/25. Se identificó el agente infeccioso en 28% (16/57): 12 cepas desde sangre (42% *Staphylococcus coagulasa* negativa, 17% *Streptococcus* grupo viridans, 17% *Escherichia coli* y *Enterococcus* sp, *Candida albicans* y *Pseudomonas aeruginosa* en 8% cada uno), 3 de cultivos de catéter (*S. coagulasa* negativa) y 1 en lavado bronquioalveolar (*Pneumocystis jiroveci*). Al ingreso, 63% recibió tratamiento con 2 antibacterianos, de preferencia ceftazidima y amikacina (39%), en 21% se utilizó vancomicina. Por falta de respuesta, en 37%



de los pacientes se cambió la terapia. Cincuenta y seis episodios tuvieron una evolución favorable y un paciente falleció por *shock* séptico. La proporción de episodios con causa infecciosa documentada, los

microorganismos aislados y la resolución favorable de esta grave complicación en pacientes oncológicos demuestran un nivel de diagnóstico y manejo comparable con países industrializados.

Referencias

- 1.- Santolaya M E. Neutropenia febril en el niño con cáncer. Conceptos actuales sobre criterios de riesgo y manejo selectivo. Rev Méd Chile 2001; 129: 1449-54.
- 2.- Santolaya M E, Álvarez A M, Avilés C, Becker A, Cofré J, Payá E, et al. Tratamiento selectivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Comité de Infectología, Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA). Rev Chil Infect 2004; 21: 213-22.
- 3.- Klaassen R J, Goodman T R, Pham B, Doyle J. Low risk prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. J Clin Oncol 2000; 18: 1012-19.
- 4.- Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia: what is new?. Curr Opin Infect Dis 2002; 15:377-82.
- 5.- Santolaya M E, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán A M, Morales R, et al. Consenso: Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. Rev Chil Infect 2005; 22 (Supl 2): S79-S114.
- 6.- Hughes W T, Armstrong D, Bodey G P, Bow E J, Brown A E, Calandra T, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002; 34: 730-51.
- 7.- Marchetti O, Calandra T. Infections in neutropenic cancer patients. Lancet 2002; 359: 723-5.
- 8.- Santolaya M E, Álvarez A M, Becker A, Cofré J, Enríquez N, 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; 19: 3415-21.
- 9.- Santolaya M E, Álvarez A M, Avilés C L, Becker A, Cofré J, Enríquez N, 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.
- 10.- Hormaechea A, Martínez P, Zolezzi P, Folatre I, Cruz M C, Leal N, et al. Neutropenia febril en menores con leucemia linfoblástica aguda. Rev Chil Pediatr 2004; 75: 146-52.
- 11.- Manterota A, Romero P, Martínez E, Villafranca E, Arlas F, Domínguez M A, et al. Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer. An Sist Sanit Navar 2004; 27: 33-43.
- 12.- Rizzardini C, Espinoza X. Urgencias oncológicas. Rev Ped Elec (en línea) 2005; 2: 25-32 (Accedido 20 noviembre 2005).
- 13.- Payá E, Álvarez A M, Avilés C, Cofré J, Enríquez N, Salgado C, et al. Agentes causantes de infecciones del torrente circulatorio en niños con cáncer, en cinco hospitales de Santiago (1994-1998). Rev Méd Chile 2001; 129: 1297-304.
- 14.- Trucco O, Prado V, Díaz M C, Ojeda A y Grupo PRONARES. 24 meses de vigilancia de patógenos asociados a bacteriemias y su patrón de resistencia a antimicrobianos. Programa de vigilancia PRONARES. Libro resúmenes XVII Congreso Chileno de Infectología, Viña del Mar 9-12 de agosto 2000. Resumen P-86.
- 15.- Quintana J, Barraza P. Guías de práctica clínica: Neutropenia febril. Clínica Dávila Marzo 2005.