

# Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril

Dr. Gustavo Dufort y Alvarez

## Consideraciones generales

Las enfermedades infecciosas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente con cáncer. Los factores que contribuyen en distinta medida a incrementar el riesgo del paciente oncológico de adquirir una infección son muy numerosos (tabla 1). La infección es la expresión de diversos fallos orgánicos ocasionados por el propio tumor, por el tratamiento aplicado o por ambos.

La neutropenia ha sido reconocida por muchas décadas como el factor más importante determinante de riesgo de infección en el paciente con cáncer. Es definida como un conteo absoluto de neutrófilos menor de 1.000 elementos/mcL; un conteo de 500 elementos/mcL, o menos, se considera de alto riesgo para el desarrollo de infecciones. La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos pacientes con neutropenia severa o profunda, definida como el conteo absoluto de neutrófilos de 100 elementos/mcL o menos. La rapidez con que descienden los neutrófilos y la duración de la neutropenia son también factores críticos. Comúnmente el primer y único síntoma de infección es la fiebre. Esta entidad frecuente en oncología se denomina "neutropenia febril".

Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) define fiebre como una temperatura oral aislada mayor que 38,3°C, o 38,0°C mantenida al menos durante una hora. La temperatura axilar es una media de 0,6°C menor que la temperatura oral. Aproximadamente 30% a 60% de los pacientes neutropénicos que presentan fiebre se les detecta una infección establecida u oculta. Entre 10% a 20% o más de los pacientes con recuento de neutrófilos menor a 100 elementos/mcL desarrollarán una bacteriemia. Así, la fiebre es la principal y, algunas veces, la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes.

La fiebre en el paciente neutropénico no debería ser atribuida a reacciones a hemoderivados, a fárma-

cos o a la propia enfermedad, porque puede postergar el inicio del tratamiento necesario con consecuencias potencialmente desastrosas. Es importante también remarcar que la infección puede ocurrir en un paciente neutropénico sin fiebre, y la ausencia de fiebre no debe retardar el tratamiento si se sospecha infección.

La fiebre también puede estar suprimida o disminuida por agentes inmunosupresores que sean parte del régimen terapéutico, especialmente los corticoides y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, los pacientes con infección usualmente tienen fiebre a pesar del uso de estos agentes.

No todos los pacientes con fiebre y neutropenia tienen el mismo riesgo de morbilidad y mortalidad por infección. La identificación de grupos de riesgo puede permitir modificaciones del tratamiento con el objetivo de disminuir toxicidad, mejorar la calidad de vida y bajar los costos del tratamiento. Muchos estudios han evaluado factores de riesgo de infección en pacientes pediátricos con cáncer neutropénicos. La fiebre mayor de 39°C se asocia con riesgo de bacteriemia. Recuento de células mononucleares mayor de 100 elementos por mm<sup>3</sup>, radiografía de tórax normal y ausencia de comorbilidades se asocian a bajo riesgo de infecciones bacterianas significativas. Pacientes con más de 100 neutrófilos por mm<sup>3</sup>, sin signos de sepsis y sin fiebre a las 48 horas de iniciado el tratamiento, tendrían menor riesgo de complicaciones. Hemocultivos negativos, ausencia o mejoría de los signos de infección y recuperación rápida de la neutropenia son también factores de bajo riesgo (tabla 2).

Existen otros estados de inmunosupresión que actualmente se reconocen como factores de riesgo tan importantes como la neutropenia. Pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos que sufren como complicación la enfermedad injerto contra huésped y requieren tratamiento inmunosupresor intenso, son un ejemplo de pacientes no neutropénicos en riesgo de adqui-

**Tabla 1.** Factores predisponentes a complicaciones infecciosas.

- Neutropenia
- Disrupción de las barreras cutáneo-mucosas
  - punciones digitales
  - punciones venosas
  - aspirado de médula ósea
  - inserción de accesos venosos permanentes
- Esplenectomía y asplenia funcional
- Corticoides y otros fármacos linfotóxicos
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos
- Inmunodeficiencia asociada con la neoplasia primaria
- Enfermedad en etapa avanzada
- Neoplasia hematológica refractaria
- Malnutrición

rir infecciones bacterianas comunes o infecciones oportunistas. Otros pacientes con cáncer fuertemente inmunocomprometidos son aquellos que reciben altas dosis de corticoides, análogos de las purinas y alemtuzumab.

## Manejo del paciente neutropénico febril

### Evaluación inicial

El objetivo debe ser determinar los potenciales sitios de infección, microorganismos implicados y el riesgo de complicaciones relacionadas con la infección. La evaluación inicial del paciente neutropénico febril debe empezar con un buen interrogatorio para obtener información sobre el estado del cáncer subyacente, tiempo desde la última quimioterapia, y exposición a infecciones en el hogar. Además, es importante establecer si el paciente está recibiendo de forma profiláctica o empírica antibióticos, corticoides, agentes inmunosupresores, factores estimulantes de colonias, etcétera. Es preciso un meticuloso examen físico con particular atención en áreas que pudiesen ocultar la infección, como la cavidad oral, faringe, esófago, pulmón, región perineal incluyendo el ano, piel, sitios de aspiración de médula ósea, sitios de venopunción, tejido periungueal y sitios de acceso a dispositivos intravasculares (tabla 3).

La evaluación paraclínica debe incluir hematiemetría completa, azoemia, creatinina, iones, bilirrubina y enzimas hepáticas. Debe realizarse radiografía de tórax en todos los pacientes con síntomas o signos respiratorios, aunque hallazgos radiográficos pueden estar ausentes en los pacientes neutropénicos con infección pulmonar.

### Cultivos

Deben tomarse muestras de todos los exudados y/o secreciones patológicas para estudio directo y cultivo para bacterias y hongos. Deben tomarse al menos dos muestras para hemocultivo en todos los pacientes. Si el paciente tie-

**Tabla 2.** Pacientes de bajo riesgo

- Edad mayor de 1 año.
- Episodio extranosocomial.
- Fiebre menor de 39 °C.
- Monocitos mayor de 100 elementos/mcL.
- Neutrófilos mayor de 100 elementos/mcL.
- Ausencia de foco clínico.
- Ausencia de comorbilidad.
- Enfermedad de base controlada.
- Expectativa de neutropenia menor a 7 días.
- Hemocultivos negativos.
- PCR menor a 90 mg/dl.

**Tabla 3.** Localización más frecuente de las infecciones

- Bacteriemia
- Infecciones relacionadas con catéteres intravasculares
- Cavidad oral (*C. albicans*, HVS)
- Faringe y esófago (HVS, CMV, bacterias, *C. albicans*)
- Infecciones intraabdominales (tiflitis, colitis pseudomembranosa)
- Pleuropulmonar
- Piel (sitios de punción, vías, periungueal) y partes blandas
- Raros: SNC, urinario, CV

ne un catéter endovenoso, debe tomarse al menos una muestra a través del catéter y otra de sangre periférica. En pacientes con catéteres multilumen debe obtenerse un cultivo de cada lumen. Tiene poco valor clínico la realización de cultivos de muestras obtenidas de zonas donde no hay lesiones. El urocultivo está indicado cuando hay síntomas o signos de infección urinaria, o si el análisis de orina es patológico. En pacientes con síntomas de infección respiratoria viral, pueden ser útiles tests rápidos para antígenos virales en secreciones nasofaríngeas.

### Tratamiento antibiótico empírico inicial

Las bacterias conforman 85%-90% de los patógenos asociados con fiebre en pacientes neutropénicos. No existen pruebas diagnósticas suficientemente rápidas, sensibles o específicas para identificar o excluir la causa microbiana de la fiebre. Los pacientes neutropénicos febriles deben ser tratados empíricamente con antibióticos de amplio espectro y a las dosis terapéuticas máximas inmediatamente al primer signo de infección (que es la fiebre). Esto se hace para evitar la mortalidad asociada al retraso en el tratamiento de los pacientes que tienen una infección seria.

Una amplia variedad de bacterias Gram positivas y Gram negativas pueden ser responsables de estas infecciones (tabla 4). Muchos regímenes antibióticos son altamente efectivos y respaldados por evidencia científica.

La selección del tratamiento inicial debe tener en consideración los siguientes factores:

**Tabla 4.** Patógenos predominantes**Bacterias Gram positivas**

- *Staphylococcus* spp. (*S. epidermidis*, *S. aureus*)
- *Streptococcus* spp. (por ejemplo *S. mitis*)
- *Enterococcus* spp. (*E. faecium*, *E. faecalis*)
- *Corynebacterium* spp.
- *Bacillus* spp.
- *Clostridium* spp.

**Bacterias Gram negativas**

- *Escherichia coli*
- *Enterobacter* spp.
- *Klebsiella* spp.
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Anaerobios (por ejemplo *Bacteroides* spp.)

- riesgo del paciente;
- organismos más probables;
- sensibilidad de los patógenos aislados localmente;
- potenciales sitios de la infección;
- amplio espectro que incluya cobertura antipseudomona;
- estabilidad clínica;
- uso reciente de antibióticos.

**Tratamientos recomendados**

Los siguientes esquemas de tratamiento antibiótico empírico inicial para el manejo del paciente neutropénico febril se consideran apropiados por estar basados en resultados de estudios randomizados controlados.

1. Monoterapia con cefalosporinas con espectro antipseudomona (ceftazidime o cefepime), imipenem/cilastatina, meropenem o piperacilina/tazobactam.
2. Combinación de antibióticos:
  - a. un aminoglucósido más una cefalosporina con espectro antipseudomona (ceftazidime o cefepime);
  - b. un aminoglucósido más una penicilina antipseudomona;
  - c. ciprofloxacina más una penicilina antipseudomona.
3. Adición de vancomicina o teicoplanina a la monoterapia o combinación antibiótica.

**Uso empírico de vancomicina**

El dilema respecto al uso de la vancomicina o teicoplanina en el régimen antibiótico inicial empírico en los pacientes neutropénicos febriles se debe al aumento de las infecciones causadas por bacterias Gram positivas que sólo son sensibles a la vancomicina. Estas infecciones generalmente son leves (estafilococos coagulasa-negativo), pero en algunos casos pueden ser fulminantes (estreptococo viridans, *S. aureus*, *S. pneumoniae*), llevando a la muerte en menos de 24 horas si no son tratadas rápidamente. Aunque la vancomicina no ha demostrado influir en la mortalidad global producida por bacterias Gram positivas como gru-

po, la mortalidad por estreptococo viridans puede ser mayor en los pacientes que no son tratados inicialmente con vancomicina. Algunas cepas de estreptococo viridans son resistentes a la penicilina, pero otros antibióticos como cefepime o carbapenemes (no ceftazidime) tienen excelente actividad contra la mayoría de las cepas.

Sin embargo el excesivo uso de vancomicina en el ámbito hospitalario se asocia con la emergencia de organismos vancomicino-resistentes, especialmente enterococos, los cuales presentan dificultades en su tratamiento como resultado de su multiresistencia.

Las recomendaciones actuales están a favor de no incluir un glucopéptido en el manejo inicial excepto cuando existan indicaciones específicas. Estas son:

1. pacientes con evidencias claras de infección relacionada al catéter;
2. mucositis severa debida a quimioterapia intensa (por ejemplo altas dosis de citarabina);
3. conocida colonización por neumococo penicilino y cefalosporina resistente o *S. aureus* meticilino-resistente;
4. cultivos positivos para bacterias Gram positivas antes de conocer la sensibilidad antibiótica;
5. hipotensión u otro fallo cardiovascular. Si no se confirma la necesidad de su uso, debería ser discontinuada después de 48 a 72 horas.

En instituciones donde las bacterias Gram positivas son causa frecuente de infecciones severas la vancomicina puede ser incorporada en el régimen inicial, y en caso de no confirmarse su necesidad debe ser retirada tempranamente.

La vancomicina ha sido estudiada en diferentes asociaciones con uno o dos fármacos. La combinación de vancomicina con ceftazidime ha sido estudiada extensamente y ha demostrado tener buen espectro de cobertura y un amplio margen de seguridad. Es recomendada como la combinación de elección cuando la vancomicina es necesaria. La teicoplanina ha sido evaluada como alternativa de la vancomicina en diferentes estudios con resultados clínicos similares a los de la vancomicina, y con algunos posibles beneficios relacionados a su menor toxicidad y fácil administración. Por el momento la droga no ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA).

**Pacientes clínicamente inestables**

Los pacientes con signos de inestabilidad clínica que incluyen hipotensión, polipnea, taquicardia, cambios en el status mental, disminución de la diuresis y disfunción orgánica, deben recibir inicialmente tratamiento con un régimen antibiótico que cubra todos los patógenos posibles que causen sepsis. Este régimen debe incluir un betalactámico de amplio espectro (por ejemplo ceftazidi-

me, cefepime, imipenem, meropenem, o piperacilina-tazobactam) más un aminoglucósido y vancomicina.

### Tratamiento antifúngico empírico

Los pacientes con neutropenia febril persistente que no responden al tratamiento con antibióticos de amplio espectro tienen alto riesgo de infecciones fúngicas invasivas. En los años 70 y 80 se estableció el concepto de que alrededor de 20% de los pacientes neutropénicos febriles desarrollaban infecciones fúngicas invasivas producidas por *Candida* o *Aspergillus* por el día 20 de neutropenia. Las investigaciones clínicas y los cultivos no son lo suficientemente sensibles para la detección temprana de estas infecciones. Tradicionalmente el tratamiento antifúngico empírico es iniciado a los 4-7 días si el paciente persiste febril o la fiebre ha recrudecido. Las opciones terapéuticas con amplio espectro para *Aspergillus* y las diferentes especies de *Candida* son la anfotericina B convencional, la anfotericina liposomal, nuevos azoles como el voriconazol y posaconazol y equinocandinas como la caspofungina.

### Evaluación de la respuesta y duración del tratamiento

Los pacientes neutropénicos febriles deben ser evaluados diariamente por profesionales experimentados. La respuesta al tratamiento se evalúa por la defervescencia de la fiebre, la mejoría o estabilidad de los síntomas y signos de infección, la estabilidad hemodinámica y la negativización de los cultivos. Al menos de dos a tres días de tratamiento antibiótico son usualmente requeridos para determinar la eficacia de un régimen inicial. Sin embargo, las condiciones de algunos pacientes pueden deteriorarse en menos de tres días, por lo que se necesita una reevaluación del paciente y del régimen empírico.

La duración del tratamiento antimicrobiano estará dada por el sitio de la infección, el organismo causante, la condición clínica del paciente y la recuperación de los neutrófilos. Se recomienda continuar con los antibióticos hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea mayor de 500 elementos/mcL, en casos de fiebre de origen desconocido. Los pacientes con infecciones documentadas (sitio o patógeno) deben recibir antibióticos hasta que el RAN sea mayor de 500 elementos/mcL, pero también cumplir el número de días apropiado para cada sitio específico de infección. Se recomienda 7 a 14 días para la mayoría de las infecciones no complicadas (piel, bacteriemias). Mayor duración (10-21 días) del tratamiento es habitualmente indicado para infecciones pulmonares y de senos faciales.

La persistencia de la fiebre después de tres a cinco días de terapia antimicrobiana sin que se pueda identificar el sitio de infección o el microorganismo, sugiere:

una infección no bacteriana, una infección bacteriana resistente a los antibióticos usados, la emergencia de una infección secundaria, inadecuados niveles séricos y tisulares del antibiótico, o infección en sitios avasculares (por ejemplo abscesos o catéteres). Las posibilidades de manejo son las siguientes:

- Continuar el tratamiento con los antibióticos iniciales.
- Cambiar o añadir antibióticos.
- Añadir fármacos antifúngicos, como anfotericina B, con o sin cambio de los antibióticos.

Las razones para modificar el tratamiento antibiótico empírico inicial incluyen:

- Deterioro de signos vitales, como la presión arterial, ventilación.
- Desarrollo de nuevos focos clínicos de infección o progresión de los ya existentes en presencia de neutropenia continua.
- Persistencia de un patógeno a pesar de la terapia antimicrobiana.
- Patógeno resistente *in vitro* identificado en el cultivo inicial y en ausencia de mejoría clínica.
- Aislamiento de nuevo patógeno durante la terapia.
- Presencia de nuevos episodios febriles.
- Fiebre inexplicada por más de cinco días.
- Efectos secundarios atribuidos a la terapia empírica.

La terapia antibiótica debe ser continuada por un mínimo de siete días o hasta que se demuestre erradicación del germen en los cultivos, hasta que todos los sitios de infección estén resueltos y el paciente esté libre de síntomas y signos. Si el organismo no es aislado, la terapia antibiótica (monoterapia o terapia combinada) debe ser continuada por un mínimo de siete días, pudiéndose requerir terapias más prolongadas si la neutropenia persiste.

### Intervenciones adicionales

El uso de inmunomoduladores como los factores estimulantes de colonias (G-CSF y GM-CSF) son ciertamente beneficiosos para un subgrupo de pacientes, pero probablemente son sobreutilizados clínicamente. Pueden acortar la duración de la neutropenia y acelerar la recuperación aunque con variable efecto en la incidencia e impacto de la infección y sin ningún efecto demostrado en la duración de la fiebre, y mortalidad relacionada a infección. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Americana de Oncología Clínica no recomienda para pacientes neutropénicos con fiebre inexplicada el uso rutinario de factores estimulantes de colonias, aunque se debe considerar su uso en ciertas condiciones tales como en pacientes en los que se espera un empeoramiento de su cuadro clínico y se predice un pe-

ríodo largo para la recuperación de la neutropenia. Estas condiciones incluyen neumonías, episodios de hipotensión, celulitis severa o sinusitis, infección fúngica sistémica y disfunción multiorgánica secundaria a sepsis.

La bacteremia que se desarrolla en pacientes con cáncer y neutropenia a partir de la colonización de catéteres endovenosos, puede frecuentemente ser tratada sin la remoción del catéter. Sin embargo, en ciertas infecciones bacterianas, como *Bacillus spp*, o fúngicas, como *Candida species*, es necesario remover el catéter. Igualmente, los catéteres deben ser removidos en pacientes con infección del túnel, sea por bacterias, micobacterias u hongos.

## Referencias bibliográficas

1. **Pizzo PA.** Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323-30.
2. **Hann Y, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser MA.** A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: Results from four EORTC studies, International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Br J Haematol* 1997; 99: 580-8.
3. **Alexander SW, Walsh TJ, Freifeld AG, Pizzo PA.** Infectious complications in pediatric cancer patients. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 1239-83.
4. **Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al.** 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever: Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-73.
5. **Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, Buchanan GR, DeBaun MR.** Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer* 2001; 92: 909-13.
6. **Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ.** Quantitative relationship between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-40.
7. **Schimpff SC, Satterlee W, Young VM, Serpick A.** Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284: 1061-5.
8. **Schimpff SC, Young VM, Greene WH, Vermeulen GD, Moody MR, Wiernik Ph.** Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia: significance of hospital acquisition of potential pathogens. *Ann Intern Med* 1972; 77: 707-14.
9. **Santos JI.** Nutrition, infection and immunocompetence. *Infect Dis Clin North Am* 1994; 8: 243-67.
10. **McCullers JA, Shenep JL.** Assessment and Management of Suspected Infection in Neutropenic Patients. In: Patrick CC, ed. Clinical Management of Infections in Immunocompromised Infants and Children. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 353-84.
11. **Hughes WT, 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: Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
12. **Giamarellou H, Antaniadou A.** Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 457-82.
13. **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: 113-39.
14. **Pizzo PA, Rubin M, Freigeld A, Walsh TJ.** The child with cancer and infection. II. Non bacterial infections. *J Pediatr* 1991; 119: 845-57.
15. **Shenep JL.** Antimicrobial therapy in the immunocompromised host. *Semin Pediatr Infect Dis* 1998; 9: 330-8.
16. **Pizzo PA, Thaler M, Hathorn J, Hiemenz J, Skelton J, McKnight J, et al.** New beta-lactam antibiotics in granulocytopenic patients. New options and new questions. *Am J Med* 1985; 79: 75-82.
17. **Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemens J, Browne M, Commers J, Cotton D, et al.** A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315: 552-8.
18. **Elting LS, Bodey GP, Keefe BH.** Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1201-7.
19. **Glaspy JA, Golde DW.** Clinical applications of the myeloid growth factors. *Semin Hematol* 1989; 26: 14-7.
20. **Dufort G, Ventura C, Olivé T, Ortega JJ.** Teicoplanin pharmacokinetics in pediatric patient. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 494-8.
21. **Rubinstein E, Cammarata SK, Oliphant TH, Wunderink R; Linezolid Nosocomial Pneumonia Study Group.** 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: 402-12.
22. **Klaasen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ.** "Low risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1012-9.
23. **Rackoff WR, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PP.** Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 919-24.
24. **Mustafa MM, Aquino VM, Pappo A, Tkaczewski I, Buchanan GR.** A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. *J Pediatr* 1996; 128: 847-9.
25. **National Comprehensive Cancer Network.** Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Washington, 2008. Obtenido de: [www.nccn.org/professionals/physicians\\_gls/PDF/infections.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physicians_gls/PDF/infections.pdf) [consulta: 23 mar. 2008].
26. **Ozer H, Armitage, Benett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al.** Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18(20): 3558-85.
27. **Dufort y Alvarez G.** Infecciones en el paciente hematológico. Neutropenia febril. En: *Pediatría Urgencias y Emergencias*. Montevideo: BiblioMédica, 2009: 1303-14