

PERFIL CLÍNICO Y MICROBIOLÓGICO DE NIÑOS CON NEUTROPENIA FEBRIL POSTERIOR A TRATAMIENTOS ANTINEOPLÁSICOS TRATADOS EN UNA INSTITUCIÓN HOSPITALARIA DE MEDELLÍN (COLOMBIA), 2009-2010: ESTUDIO DE SERIE DE CASOS

MARÍA JULIANA PALACIO MESA*, MARIANA DIOSA RESTREPO**, SERGIO RAMÍREZ-PULGARÍN***,
LINA MARÍA MARTÍNEZ-SÁNCHEZ, ESP****, MARÍA DE LOS ÁNGELES RODRÍGUEZ GÁZQUEZ, PHD*****,
JUAN PABLO OROZCO FORERO, MD*****

Recibido para publicación: 10-11-2014 - Versión corregida: 24-03-2015 - Aprobado para publicación: 11-05-2015

Resumen

Objetivo: describir el perfil clínico y microbiológico de los niños con neutropenia febril sometidos a tratamientos antineoplásicos, en una institución hospitalaria de Medellín. **Materiales y métodos:** estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyen las historias clínicas de 34 pacientes pediátricos con tratamiento antineoplásico, neutropenia febril y episodios infecciosos. La información se recolecta en un formulario donde se registraron variables sociodemográficas, clínicas y paraclínicas. Se usó el programa SPSS® versión 19.0 para procesar la información obtenida y realizar el análisis. **Resultados:** la edad promedio del primer episodio fue de 5,2±2 años. El 50% de los casos fueron sexo femenino. Los hallazgos clínicos más frecuentes en los tres primeros episodios evaluados fueron taquicardia, vómito y diarrea. Se observaron diferencias significativas en el recuento de leucocitos totales y neutrófilos: los primeros con tendencia a la

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 15 N° 1, Enero-Junio 2015, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Palacio Mesa M.J.; Restrepo, M.D.; Ramírez Pulgarín SM.; Martínez Sánchez L.M.; Rodríguez Gázquez M.A.; Orozco Forero J.P.

* Estudiante, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia. Correo e: julipa44@hotmail.com

** Estudiante, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia. Correo e: diosa1908@hotmail.com

*** Estudiante, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia. Correo e: sergioramirezp10@gmail.com

**** Docente, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia. Correo e: linam.martinez@upb.edu.co

***** Docente, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia. Correo e: mariangelesrodriguezg@hotmail.com

***** Residente de Pediatría, Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Sede Central Medellín, Circular 1 No. 70-01, Medellín, Colombia. Correo e: juanoz28@gmail.com

reducción entre episodios, mientras que los neutrófilos presentaron aumento del primer al segundo episodio y reducción durante el tercero. Los principales focos de infección fueron mucosa oral (15,9%), tracto gastrointestinal (15,9%) y pulmonar (11,1%). *Staphylococcus* fueron los agentes etiológicos más frecuentemente reportados con un 12,8% del total de episodios. **Conclusión:** la neutropenia febril secundaria a tratamientos antineoplásicos, predispone a distintos procesos infecciosos de etiología variable, desarrollando una sintomatología amplia e impactando en la salud de los pacientes.

Palabras clave: neutropenia febril, morbilidad, antineoplásicos.

Palacio-Mesa MJ, Restrepo MD, Ramírez-Pulgarín S, Martínez-Sánchez LM, Rodríguez-Gázquez MA, Orozco-Forero JP. Perfil clínico y microbiológico de niños Con neutropenia febril posterior a tratamientos antineoplásicos tratados en una institución hospitalaria de Medellín (Colombia), 2009-2010: estudio de serie de casos. Arch Med (Manizales) 2015; 15(1):25-32.

Clinical and microbiological profile of children with febrile neutropenia following antineoplastic treatments in a hospital in Medellin (Colombia), 2009-2010: case series

Summary

Objective: to describe the clinical and microbiological profile of children with febrile neutropenia past to anti-cancer treatments, at an institution in Medellin. **Materials and methods:** retrospective descriptive study which included the medical histories of 34 pediatric patients with antineoplastic therapy, febrile neutropenia and infectious episodes. The information was collected in a form where there were socio-demographic, clinical and paraclinical variables. Research included approval of the Ethics Committee. The program SPSS® version 19.0 was used for processing the information obtained, and its analysis. **Results:** the average age of the first episode was 5.2 ± 2 years. 50% of the cases were female. The most frequent clinical findings were tachycardia, vomiting, and diarrhea. Statistically significant differences were observed in the count of total leukocytes and neutrophils; the first with a tendency to decline between episodes, while neutrophils were increased from the first to the second episode, and reduction during the third one. The main sources of infection were the oral mucosa (15,9%), gastrointestinal tract (15,9%) and lung (11,1%). *Staphylococcus* were the etiological agents most frequently reported with a 12,8% of the total number of episodes. **Conclusion:** febrile neutropenia secondary to anti-cancer treatments, predisposes to various infectious diseases of variable etiology, developing a wide symptomatology and impacting on the health of patients.

Key words: febrile neutropenia, morbidity, antineoplastic agents.

Introducción

La neutropenia febril (NF) es una complicación que compromete la respuesta inmunológica, facilitando la invasión de agentes patógenos, lo que genera altas tasas de morbilidad y mortalidad¹. Esta enfermedad se define con la presentación de un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 células/mm³ o una disminución de 1000 a 500 células/mm³ en 48 horas, lo anterior acompañado de un pico febril $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ al menos durante una hora².

La NF es una complicación que se presenta de manera frecuente en pacientes que reciben quimioterapia para el tratamiento de diversas enfermedades neoplásicas, esto ocurre entre el 10 al 50% de los pacientes con tumores sólidos y en más del 80% de los que tienen tumores hematológicos¹. La mayoría de los episodios neutropénicos ocurren dentro de los primeros 14 días de quimioterapia. La morbilidad es usualmente causada por infecciones severas durante los episodios de neutropenia más prolongados; los pacientes con NF están en riesgo de sufrir infecciones por cualquier tipo de microorganismo incluyendo bacterias, hongos y virus². Esta condición debe ser manejada con prontitud administrando agentes antimicrobianos de amplio espectro, debido a que su rápida progresión y patogenicidad pone en riesgo la vida del paciente^{2,3}.

El cáncer en niños menores de 15 años es poco frecuente, se presenta entre 0,5% y 3% de todas las neoplasias malignas en el mundo. No obstante, es la cuarta causa de muerte entre personas menores de 19 años en Estados Unidos de América y, más preocupante aún, se estima que cerca de 85% de las muertes por cáncer infantil ocurren en países en desarrollo. En Colombia, las tasas de mortalidad por cáncer en niños menores de 15 años pasaron de 54,2 por millón en el período 1990–1994, a 46,6 por millón en 2005–2006, y en niñas menores de 15 años pasaron de 48,7 por millón a 42,6 por millón respectivamente⁴.

Por lo anterior el objetivo de este estudio fue describir el perfil clínico y microbiológico de los niños con neutropenia febril posterior a tratamientos antineoplásicos, que ingresaron en una institución hospitalaria de Medellín (Colombia).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo del tipo de series de casos, en el que se incluyeron las historias clínicas de los pacientes pediátricos con cáncer que presentaron neutropenia febril y episodios infecciosos, atendidos en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín. Para este estudio se definió neutropenia febril como la situación clínica del paciente cuyo recuento de neutrófilos era de 500 o menos/mm³ y en el cual se demostró una temperatura aislada mayor de 38,3°C o ésta había sido de 38°C en tres tomas hechas en un período de 24 horas, separadas entre sí al menos por cuatro horas⁵. No se tomaron en cuenta los registros de los pacientes que padecieran alguna de las siguientes enfermedades: aplasia medular, Síndrome de Felty, hiperesplenismo, artritis reumatoide, neutropenia autoinmune y leucemia.

La información se tomó directamente de las historias clínicas de los niños con NF atendidos en una institución hospitalaria de la ciudad de Medellín durante el período de 2009-2010. No se calcula muestra pues se tomaron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección.

Para recolectar la información de las historias clínicas se diseñó un formulario que sirvió para el registro de las variables sociodemográficas (edad y sexo), clínicas (tipo de cáncer, número de episodios de NF, días de duración de los primeros tres episodios, tratamiento recibido, hallazgos clínicos, origen del foco infeccioso y microorganismo causante de la infección) y paraclínicas (hemoglobina, hematocrito, leucocitos totales, neutrófilos y Proteína C Reactiva).

La investigación contó con la aprobación Ética y se guardó la confidencialidad de los datos que contenían las historias clínicas. La información fue analizada en su conjunto y no se hicieron anotaciones individuales sobre los casos.

La información obtenida se procesó en el programa estadístico IBM SPSS® versión 19.0 (IBM Corp.), y se realizó el análisis estadístico de los datos: se estimaron proporciones para las variables medidas en escala nominal y se calcularon medias y sus respectivas desviaciones estándar para las variables medidas en escala razón. Se exploraron algunas relaciones entre variables y se aplicó la prueba de χ^2 de Kruskal Wallis cuando se cotejaron variables medidas a nivel nominal, la prueba de F en la comparación de promedios y la prueba de Mann Withney cuando se evaluaron medianas.

Resultados

En este estudio de 34 historias clínicas de pacientes pediátricos con neutropenia febril posterior a tratamientos antineoplásicos, la edad promedio al primer episodio fue de $5,2 \pm 2$ años, (rango: 0 a 15 años). El 50% de los casos fueron de sexo femenino.

La distribución por tipo de cáncer puede ser apreciada en la Tabla 1, en la que los más frecuentes son el tumor maligno de músculo

estriado (29,4%) seguido de los tumores de origen cerebral (23,5%).

En cuanto al número de episodios de NF que presentaron los pacientes hasta el momento de la recolección de información, el promedio fue de $2,5 \pm 0,8$: para un 39,4% era el primer episodio, para un 42,4% el segundo, para el 12,1% era el tercero, para el 3% era el cuarto y para la misma proporción el quinto. La mediana en días de duración de los primeros tres episodios fue de 4 en el primero y segundo y de 6 en el tercero, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativo ($X^2_{k-w}=3,41$, $p=0,18$).

En cuanto al tratamiento recibido en los tres primeros episodios todos los niños recibieron quimioterapia y hormonoterapia, Por el contrario la radioterapia solo se realizó en el 17,6% en el primer episodio, en el 20% del segundo y en el 16,7% del tercero.

En la Tabla 2 se puede observar que los hallazgos clínicos más frecuentes durante el primer episodio fueron taquicardia, vómito y diarrea, tan solo para esta última, la diferencia entre episodios fue significativamente diferente, siendo de mayor frecuencia en el primer episodio.

En relación a los cambios de temperatura durante los tres primeros episodios, la mediana fue de 39°C en los dos primeros episodios y de 38°C en el tercero, dicha diferencia no fue estadísticamente significativa según la prueba F.

Tabla 1. Distribución por tipo de cáncer de 34 niños con Neutropenia Febril tratados en una institución hospitalaria de Medellín (Colombia), 2009-2010

Tejido de origen	Frecuencia	%
Tumor maligno de músculo estriado	10	29,4
Tumor maligno de origen cerebral	8	23,5
Tumor de Wilms metastásico	6	17,6
Tumor maligno de origen mesenquimatoso	5	14,7
Tumor maligno de origen epitelial - hepático	2	5,9
Tumor de células endodérmicas mixto componente de disgermino	2	5,9
Linfoma no Hodgkin	1	2,9
Total	34	100,0

Tabla 2. Hallazgos clínicos de los tres primeros episodios de 34 niños con Neutropenia Febril posterior a tratamientos antineoplásicos en una institución hospitalaria de Medellín (Colombia), 2009-2010			
Hallazgos clínicos	%	χ^2	p
Taquicardia			
Episodio 1°	97,1	1,63	0,80
Episodio 2°	95		
Episodio 3°	83,3		
Vómito			
Episodio 1°	32,4	2,26	0,68
Episodio 2°	25		
Episodio 3°	33,3		
Diarrea			
Episodio 1°	32,4	14,7	0,005
Episodio 2°	5		
Episodio 3°	16,7		
Astenia			
Episodio 1°	23,5	2,19	0,70
Episodio 2°	20		
Episodio 3°	16,7		
Tos			
Episodio 1°	23,5	4,07	0,39
Episodio 2°	20		
Episodio 3°	0		
Rinorrea			
Episodio 1°	23,5	1,76	0,41
Episodio 2°	20		
Episodio 3°	0		
Disnea			
Episodio 1°	5,9	2,41	0,66
Episodio 2°	10		
Episodio 3°	0		
Cefalea			
Episodio 1°	5,9	4,9	0,29
Episodio 2°	2		
Episodio 3°	0		
Erupciones			
Episodio 1°	2,9	0,39	0,82
Episodio 2°	5		
Episodio 3°	0		
Síntomas urinarios			
Episodio 1°	2,9	4,6	0,33
Episodio 2°	5		
Episodio 3°	0		
Mialgias			
Episodio 1°	2,9	-	-
Episodio 2°	0		
Episodio 3°	0		

En cuanto a los resultados de laboratorio, se aprecia en la Tabla 3, que solo hay diferencias estadísticas en el recuento de leucocitos totales y neutrófilos; existiendo en los primeros una tendencia a la reducción, mientras que en los neutrófilos se presentó un aumento del primer al segundo episodio, para luego producirse una reducción durante el tercer episodio.

Tabla 3. Resultados de laboratorio de 34 niños con Neutropenia Febril posterior a tratamientos antineoplásicos en una institución hospitalaria de Medellín (Colombia), 2009-2010			
Variable/episodio	Valor	Prueba de Mann-Whitney	p
Hemoglobina mediana: (mínimo-máximo) g/dL			
1°	10 (6-12)	1,25	0,53
2°	10 (8-12)		
3°	9 (9-10)		
Hematocrito mediana: (mínimo-máximo)			
1°	27 (16-36)	2,4	0,29
2°	26 (17-38)		
3°	25 (16-30)		
Leucocitos totales: mediana, (mínimo-máximo) /mm ³			
1°	1600 (1100-6100)	7,59	0,02
2°	1100 (100-2900)		
3°	1000 (400-1400)		
Neutrófilos: mediana, (mínimo-máximo) /mm ³			
1°	135 (18-1224)	12,3	0,002
2°	272 (0-522)		
3°	140 (28-1090)		
Proteína C Reactiva: mediana, (mínimo-máximo) mg/L			
1°	7,5 (0-16)	1,9	0,38
2°	5 (2-19)		
3°	6-29)		

Para los 34 niños del estudio se reportaron en total 63 procesos infecciosos. En uno de cada tres casos no se pudo determinar el origen de la infección, Los principales focos de inicio se ubicaron en la mucosa oral, gastrointestinal y a nivel pulmonar, Tabla 4.

De los 63 procesos infecciosos reportados en los 34 niños, en el 69,8% no fue posible deter-

minar el microorganismo causante, En la Tabla 5 se aprecia que los *Staphylococcus* spp fueron los agentes más frecuentes con un 12,8%,

Tabla 4. Principales focos de infección de 34 niños con Neutropenia Febril posterior a tratamientos antineoplásicos en una institución hospitalaria de Medellín (Colombia), 2009-2010

Foco	Número	%*
Indeterminado	21	33,3
Gastrointestinal	10	15,9
Mucosa oral	10	15,9
Pulmonar	7	11,1
Bacteremia	5	7,9
Piel	4	6,3
Senos paranasales	4	6,3
Tejidos blandos	1	3,2
Mucosa anal	2	3,2
Otitis media aguda	2	3,2
Sepsis	4	6,4

* Se toma como denominador 63 que es el número total de infecciones reportadas en los 34 niños, pues algunos pacientes tuvieron más de un foco infeccioso.

Tabla 5. Microorganismos aislados en los 34 niños con Neutropenia Febril posterior a tratamientos antineoplásicos en una institución hospitalaria de Medellín (Colombia), 2009-2010

Microorganismo	Número	%*
<i>Acinetobacter</i>	1	1,6
<i>Candida glabrata</i>	1	1,6
<i>Escherichia coli</i>	3	4,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	3,2
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1	1,6
<i>Staphylococcus</i>	8	12,8
<i>S. aureus</i>	6	9,6
<i>S. epidermidis</i>	1	1,6
<i>S. capitis</i>	1	1,6
<i>Streptococcus</i>	3	4,8
<i>S. pyogenes</i>	3	4,8
Indeterminado	44	69,8

* Se toma como denominador 63 que es el número total de infecciones reportadas en los 34 niños. Nota: algunos pacientes tuvieron más de un foco.

Discusión

Debido a su gran importancia dentro de las unidades oncológicas y otros servicios médicos, la NF ha sido estudiada por diversos autores. En un estudio realizado en Asia por Balushi² *et al* se reportó un rango de temperatura que osciló entre 38,3 y 40,4°C, similar a lo encontrado en el presente estudio. La fiebre no solo es tomada como condición para definir NF, sino que también se convierte en dato de suma importancia en la valoración inicial, ya que permite la categorización del riesgo del paciente⁶, Rackoff⁷ *et al* demostraron que una temperatura <39°C es predictor de bajo riesgo.

En el estudio realizado por Jaramillo⁸ *et al* confirmaron microbiológicamente la infección en el 25% de los episodios de NF, cifra menor a la estimada en la presente estudio (30,2%), y de las reportadas por Bermúdez⁹ (38%) y Madrid¹⁰ *et al* (42%), siendo de gran relevancia la identificación del perfil microbiológico para el mejor manejo del paciente con NF.

Jaramillo⁸ *et al* y Madrid¹⁰ *et al* mencionan que el microorganismo más frecuente en estudios similares fueron *Escherichia coli* (24% y 43%, respectivamente), siguiéndole *Pseudomona aeruginosa* (13% y 8%, respectivamente), contrario a los hallazgos del presente estudio en el que hubo predominio de *Staphylococcus* (12,8%) al igual que en lo informado por Balushi² *et al* (23%) y por Hurtado¹¹ *et al* (21%) en estudios semejantes.

Respecto al foco infeccioso en el estudio de Arencibia¹² *et al* se logró confirmar en la mitad de los casos, a diferencia del presente estudio en el que se identificó en el 79,4% de los pacientes. Aunque es una proporción mayor que la del estudio de referencia, es preocupante que en uno de cada cuatro casos no se determine cuál es el foco de infección, lo que de entrada modifica el manejo terapéutico y el pronóstico de estos pacientes. López y López¹³ afirman que las infecciones gastrointestinales son las

más frecuentemente detectadas en los casos de NF, lo que coincidió con los datos de nuestro estudio (15,9%) y del realizado por Rueda¹⁴ *et al* (15,3%) y que es contrario al reportado por Arencibia¹² *et al* quienes encontraron que las infecciones respiratorias fueron el principal foco infeccioso (30%).

No se debe olvidar que existen diversas causas etiológicas para desarrollar NF, sin embargo, sigue siendo el tratamiento antineoplásico en pacientes con cáncer de origen hematológico y/o tumores sólidos la principal causa con más del 90% de los casos^{6,14}. Rosa y Goldani¹⁵, reportaron en su estudio que la malignidad más frecuente fue leucemia mieloide aguda con un 48,5% contrario al presente estudio, en el que los tumores de músculo estriado fueron predominantes con un 29,4%.

La conclusión de este estudio es que los pacientes con NF presentaron gran heterogeneidad respecto a los patógenos, focos de infección y malignidad por la cual reciben el tratamiento antineoplásico. Esto hace que sea un síndrome bastante amplio con episodios de diversa gravedad, distintos enfoques terapéuticos y pronóstico, por lo que se requiere de otros estudios que permitan ampliar su cono-

cimiento para difusión en el personal del área de la salud. La neutropenia febril secundaria a tratamientos antineoplásicos predispuso a los pacientes estudiados a distintos procesos infecciosos de etiología variable, desarrollando una sintomatología amplia e impactando su salud.

La limitación principal de este estudio es que se hizo con pacientes de una institución hospitalaria de Medellín, lo que puede no ser representativo del resto de pacientes diagnosticados en esta ciudad; otra limitación es que la investigación se hizo con base en la información consignada en las historias clínicas de los pacientes y no fue corroborada por los pacientes con otras fuentes.

Agradecimientos: Los autores agradecen a la institución donde se llevó a cabo el estudio y sus pacientes, por apoyar la realización del mismo.

Conflictos de interés: Los autores de esta investigación declaran no tener conflicto de intereses, en relación al tema de la presente investigación.

Fuentes de financiación: Esta investigación se realizó sin financiación.

Literatura citada

1. Londoño A. **Tratamiento ambulatorio del paciente con neutropenia febril.** *Latreia* 2008; 21(1):63-74.
2. Al Balushi KA, Balkhair A, Ali BH, Al Rawas N. **Antimicrobial agent prescription patterns for chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with hematological malignancies at Sultan Qaboos University Hospital, Oman.** *J Infect Public Health* 2013; 6(3):216-21.
3. Matsumoto T, Fujita M, Hirota T, Takeda S, Hirano R, Uchino J, et al. **Elevation of serum C-reactive protein predicts failure of the initial antimicrobial treatment for febrile neutropenia with lung cancer.** *J Infect Chemother* 2013; 19(2):202-7.
4. Piñeros M, Gamboa O, Suárez A. **Mortalidad por cáncer infantil en Colombia durante 1985 a 2008.** *Rev Panam Salud Pública* 2011; 30(1):15-21.
5. Santolaya M, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán A, Morales R. **Consenso: manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre.** *Rev Chil Infectol* 2005; 22 (Supl. 2):S79-S114.
6. Pérez-Matera J. **Neutropenia febril en pediatría.** *Curso Continúo de Actualización en Pediatría* 2013; 12(3):33-45.
7. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG, Breitfeld PB. **Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia.** *J Clin Oncol* 1996; 14(3):919-24.
8. Jaramillo, C, Valencia, IC, Aristizábal, MA. **Evaluación del desenlace y características clínicas de una serie de niños con neutropenia febril sin foco en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia, 2000-2005.** *Iatreia* 2008; 21(4):S30.
9. Bermúdez CD. **Caracterización de la neutropenia febril en pacientes con leucemia linfocítica aguda, tratados con quimioterapia de alto riesgo, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología desde 1 de enero al 31 de diciembre de 2008.** Bogotá DC: Universidad Nacional de Colombia; 2009
10. Madrid C, Díaz L, Combariza J, Gálvez K, Olaya V, Ramírez I, Donado J. **Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un periodo de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia.** *Rev Chilena Infectol* 2013; 30(2):195-201.
11. Hurtado IC, Sánchez DP, Espinal DA, Garcés C. **Evolución clínica y de laboratorio de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer, en un hospital de Colombia, periodo 2007-2009.** *Rev Chilena Infectol* 2012; 29(6):672-676
12. Arencibia A, García T, González A, Nordet I, Menéndez A, Domínguez M, et al. **Aplicación de un modelo pronóstico para predecir la evolución de la neutropenia febril en niños con leucemias agudas.** *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2009; 25(2):45-58.
13. Lopez P, Lopez E. **Neutropenia febril en pediatría.** *Infectio* 2008; 12(1):64-71.
14. Rueda E, Trujillo ML, Díaz LA. **La neutropenia severa febril en niños con cáncer: Estudio descriptivo en el Hospital Universitario de Santander.** *Rev Univ Ind Santander Salud* 2010; 42(2):103-111.
15. Rosa RG, Goldani LZ. **Factors Associated with Hospital Length of Stay among Cancer Patients with Febrile Neutropenia.** *PLoS One* 2014; 9(10):e108969.

