

Neutropenia Febril en Pediatría

Febrile Neutropenia in Pediatrics

Pio Lopez¹, Eduardo Lopez²

AUTOR RESPONSABLE

Pio Lopez, MD.

Resumen

La neutropenia febril es una condición frecuente en los pacientes pediátricos con cáncer. En el momento en que se hace este diagnóstico, el médico debe conducir una entrevista y un examen físico rigurosos, obtener cultivos e iniciar antibióticos para combatir un amplio espectro de microorganismos. La decisión de suspender los antibióticos se debe basar en el conteo de neutrófilos, la persistencia de la fiebre y la presencia o ausencia de factores de riesgo.

Presentamos una revisión reciente de la literatura en esta condición tan frecuentemente asociada con morbilidad en niños.

Palabras clave: fiebre, neutropenia, antibióticos.

Abstract

Febrile neutropenia is a frequent condition among pediatric patients with cancer. When this diagnosis is made, the physician must conduct a thorough interview and physical exam, cultures need to be obtained and antibiotics started to cover a wide spectrum of microorganisms. The decision of stopping antibiotics must be made based on the neutrophil count, the persistence of fever and the presence or absence of risk factors.

We present a current review of the literature on this condition so highly associated with morbidity in children.

Key words: Fever, neutropenia, antibiotics

Definición

Se define como fiebre la presencia única de temperatura igual o mayor de 38,5 °C o mayor de 38 °C en dos o más ocasiones durante un período de 12 horas.(1)

Neutropenia es el conteo absoluto de neutrófilos, incluso neutrófilos y células en banda, menor de 500/mm³ o un conteo menor de 1.000 células/mm³ cuando la tendencia de depleción celular, pronostica una disminución a menos de 500/mm³. Se establece un límite (500/mm³) en los pacientes con neutropenia grave ya que estos pacientes tienen un aumento significativo del riesgo de infección.(2)

Generalidades

La fiebre con neutropenia es uno de los diagnósticos de hospitalización más comunes en los pacientes pediátricos oncológicos, sólo superado por la de pacientes para quimioterapia (datos de del Hospital for Sick Children, Toronto, Canadá).

Cerca de la mitad de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta(2) y alrededor de 10% a 30% tienen bacteriemia.(3) Distintos factores predisponen al desarrollo de una infección; la neutropenia es, por sí misma, el principal factor de riesgo. Además del número de neutrófilos circulantes, la tasa de disminución del conteo absoluto de neutrófilos y la duración de la neutropenia son factores deter-

1 Sala de Infectología pediátrica Hospital Universitario del Valle, Cali.

2 Miami Children's Hospital. Miami, Florida (EE.UU.)

Correspondencia: piolo@coldecon.net.co. Tel:5133762- 5133764. Fax: 5130402. Dirección: calle 9 C # 50-25 Of. 404. Clínica materno infantil Los Farallones. Cali

Fecha de recepción: 23/08/2007; **Fecha de aceptación:** 10/02/2008

minantes importantes. Una disminución rápida y prolongada (conteo de neutrófilos menor de 500/mm³ por 10 días) es un factor de riesgo para infección inminente. Además de los cambios cuantitativos, las anomalías en la función fagocítica u otros déficits de la respuesta inmune pueden aumentar el riesgo de infección en un huésped neutropénico.(4)

Categorización de riesgo del paciente

Talcott y colaboradores demostraron en la década del 80, en un estudio de adultos con neutropenia febril, que no todos los episodios revisten la misma gravedad o conllevan igual mortalidad, depende de la enfermedad de base y de las complicaciones asociadas.(31)

Los estudios en el área pediátrica han demostrado que, desde el punto de vista clínico y de los exámenes complementarios, existen factores que permiten predecir el riesgo que puede tener un infante de tener una evolución complicada. Los principales factores de riesgo que se deben considerar al ingreso del paciente con diagnóstico de neutropenia febril y que indican un mal pronóstico, son los siguientes.

Al ingreso:

- Presentación aguda de neutropenia
- Duración de la neutropenia
- Bacteriemia
- Mal estado general
- Menor de 1 año
- Leucemia o linfoma
- Celulitis en cara, alrededor del catéter o perianal
- Gingivitis necrosante
- Mucositis grave
- Enteritis
- Dificultad respiratoria grave
- Enfermedad de base no controlada
- Compromiso de médula ósea por enfermedad de base
- Expectativa de tener neutropenia mayor de 7 días
- Presencia de signos de enfermedad concomitante (falla renal, insuficiencia hepática, falla cardíaca, sangrados de difícil control, etc.)
- Proteína C reactiva (PCR) >90 mg/L
- Plaquetas <50.000/mm³
- Neutrófilos o monocitos menores de 100/mm³
- Quimioterapia reciente (últimos 7 días)

A las 48 horas:

Hemocultivo positivo
Estado febril
Foco clínico sin control
Signos de enfermedad asociada(32)

En estudios multicéntricos efectuados en Argentina se ha validado un puntaje de riesgo de mortalidad con gran sensibilidad y especificidad, con los siguientes aspectos:

- a) estadio de la enfermedad de base, 3 puntos,
- b) enfermedad asociada, 2 puntos, y
- c) bacteriemia, 1 punto.

Los niños que presentan un puntaje mayor de 4 deben catalogarse como de alto riesgo.(33)

Santolaya y colaboradores elaboraron una escala de riesgo para identificar los pacientes que tienen bajo riesgo de presentar una infección bacteriana invasiva y de este modo generar protocolos de manejo menos agresivos que los tradicionales.(9) En sus estudios secuenciales, su grupo halló cinco parámetros que permitían clasificar un paciente como de bajo o alto riesgo: PCR sérica >90 mg/L, presencia de hipotensión, conteo de plaquetas <50.000/mm³, intervalo <7 días después del último ciclo de quimioterapia y tener leucemia como tipo de cáncer.(10)

Un niño era considerado de alto riesgo para infección bacteriana invasiva si tenía dos o más factores de riesgo o si presentaba una PCR mayor de 90, hipotensión o recaída de leucemia como único factor.

Un niño era considerado de bajo riesgo si no tenía factores de riesgo o si tenía, como únicos factores, un conteo de plaquetas ≤50.000/mm³ o haber recibido quimioterapia en los últimos 7 días.(11)

Otra regla para predicción de bajo riesgo en pacientes oncológicos pediátricos fue diseñada por Klaassen y colaboradores. Este grupo propone que los pacientes con fiebre y neutropenia que presenten un conteo inicial de monocitos ≥0,1 x 10⁹/L, sin enfermedades asociadas ni radiografía de tórax anormal, pueden considerarse para una terapia inicial menos agresiva.(1) No hay una regla de predicción de riesgo aceptada en forma universal.(3)

Focos de infección

Los focos infecciosos más frecuentemente detectados en estos pacientes incluyen el tracto alimentario (boca y tubo digestivo), la vía aérea superior e inferior, la piel y el tejido celular subcutáneo.(2)

Debido a que los signos y síntomas clínicos pueden ser muy sutiles o estar ausentes en un niño granulocitopénico, especialmente si está acompañado por algún grado de anemia,

es imprescindible un examen clínico muy minucioso. La piel y las membranas mucosas son puertos de entrada muy comunes para microorganismos en estos pacientes(5) por lo que se debe buscar mucositis, dolor periodontal, abscesos perineales o fisuras y visualizar directamente los sitios de aspirado de médula ósea, acceso vascular y el tejido alrededor de las uñas. También se debe prestar especial atención a la faringe, los pulmones y los ojos (fundoscopia).

Laboratorio

Los exámenes de laboratorio iniciales deben incluir un cuadro hemático completo y análisis de orina. Se pueden determinar los niveles séricos de creatinina y nitrógeno ureico para planear la terapia de soporte y monitorizar la posible presencia de toxicidad por los medicamentos.

Se deben solicitar dos hemocultivos periféricos tomados con un intervalo de 30 minutos. Si el paciente tiene un catéter central se recomienda, además de los cultivos periféricos, tomar una o más muestras de la luz para cultivos. Algunas autoridades creen que cultivar sólo la muestra de sangre obtenida de la luz del catéter es adecuado.(6,7) Si se observa supuración o inflamación en el sitio de entrada del catéter, el fluido debe ser examinado con tinción de Gram y con cultivo para bacterias y hongos. Si estas lesiones persisten, se deben hacer tinciones y cultivos para micobacterias no tuberculosas.

La orina se debe cultivar si hay signos o síntomas de infección urinaria, si hay una sonda vesical colocada o si el uroanálisis es anormal.

El análisis del líquido cefalorraquídeo no se recomienda en forma rutinaria, pero se debe realizar si hay sospecha clínica de infección del sistema nervioso central y el conteo de plaquetas es normal.

Una radiografía de tórax de base es útil en pacientes neutropénicos cuando posteriormente desarrollan síntomas respiratorios o se evidencia un infiltrado. No es costo-efectiva tomada en forma rutinaria.(2)

Se han propuesto otros exámenes más complejos en la evaluación inicial del paciente neutropénico con fiebre. En un estudio realizado en Grecia por Hitoglou-Hatzi y colaboradores se describió la utilidad de la adenosín deaminasa y la procalcitonina para la discriminación entre los pacientes con neutropenia y fiebre que estaban cursando con una infección microbiana de los que no lo hacían.(8) En este estudio también se describió la utilidad de la proteína C reactiva como marcador significativo para diferenciar entre los pacientes con neutropenia febril e infección de los no infectados.

Etiología

El espectro de organismos predominantes causantes de infección en pacientes neutropénicos febriles es variado y se relaciona con la epidemiología local. Las guías del año 2002 para el uso de agentes antibióticos en pacientes neutropénicos con cáncer, describen un resurgimiento de los gérmenes Gram positivos en infecciones documentadas microbiológicamente(2) que se relaciona con el uso de catéteres por periodos prolongados.

La literatura más reciente es inconsistente con respecto a la principal etiología: se encuentra predominio tanto de gérmenes Gram positivos como Gram negativos.(3,5,12,13) Un hallazgo constante es la mayor frecuencia de gérmenes Gram negativos productores de β -lactamasas de espectro extendido.13,14 El único estudio epidemiológico que hace una descripción bacteriológica en niños neutropénicos con cáncer del Hospital Universitario del Valle se realizó de 1996 a 1997; se encontró predominancia de gérmenes Gram negativos.15

Tratamiento empírico

Tomando esto en consideración, queda claro que el tratamiento empírico inicial debe incluir un amplio espectro. En episodios febriles no complicados de pacientes neutropénicos, se ha demostrado similar eficacia de la monoterapia versus combinaciones de múltiples fármacos. Como monoterapia inicial se han utilizado en forma exitosa cefepime o meropenem.(2,16,17,18,19,20)

Estos dos medicamentos fueron comparados en un estudio prospectivo y aleatorio para el manejo de la neutropenia febril en pacientes pediátricos con tumores sólidos, sin que se encontraran diferencias en efectividad o seguridad.(29)

La combinación piperacilina/tazobactam también se ha descrito como monoterapia inicial, pero no en una forma tan extensa como el cefepime o el meropenem.(14,16)

En un estudio realizado en Turquía, se comparó su efectividad con la de cefepime en los pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia. No se encontraron diferencias significativas.(30)

El enfoque con monoterapia es atractivo, pues permite reducir la toxicidad y los costos y, al mismo tiempo, se proporciona una cobertura adecuada.

Las ventajas de la terapia combinada son los efectos sinérgicos contra algunos bacilos Gram negativos y la emergencia mínima de cepas resistentes durante el tratamiento. Los

principales problemas son la nefrotoxicidad, la ototoxicidad y la hipotasiemia asociadas con el uso conjunto de un aminoglucósido y las carboxipenicilinas. Las principales combinaciones utilizadas son piperacilina-tazobactam más aminoglucósido, cefepime más aminoglucósido o carbapenem más aminoglucósido.(2,13,21,22)

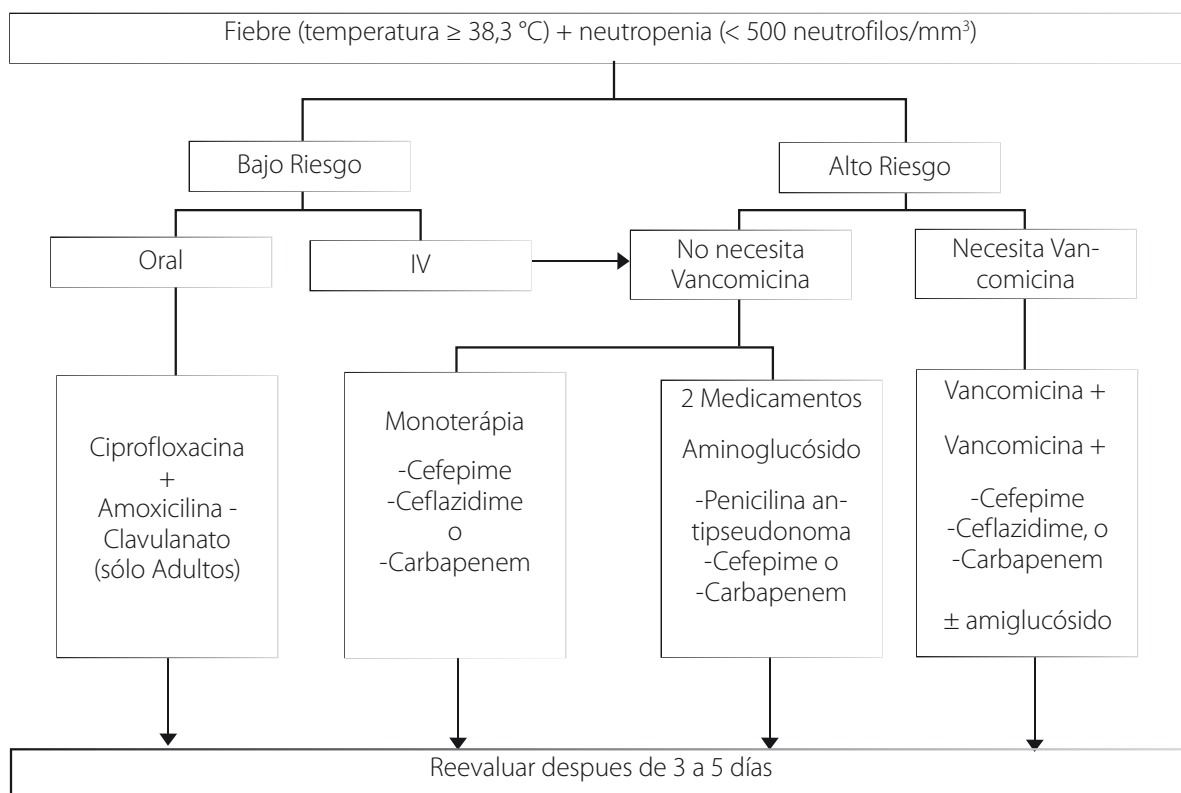
La inclusión de vancomicina en el esquema empírico inicial es prudente en los cuatro casos siguientes:

1. Pacientes con infecciones serias asociadas al uso de catéteres.
2. Colonización conocida por pneumococo resistente a penicilinas y cefalosporinas o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

3. Cultivos positivos para bacterias Gram positivas antes de su identificación final.

4. Hipotensión u otra evidencia de compromiso cardiovascular.

El uso de quimioterapia intensiva que produzca daño en las mucosas aumenta el riesgo de infecciones estreptocócicas resistentes a la penicilina (infecciones por *Streptococcus viridans*) así como la profilaxis con quinolonas para pacientes neutropénicos antes del inicio de la fiebre; por esto, estas dos últimas situaciones también se consideran indicaciones para incluir vancomicina en el esquema inicial.



Adaptado de: Guidelines for the use of antimicrobial agents in Neutropenic patients with unexplained fever. CID. 2000;34:730-51.

Nuevas modalidades de tratamiento

En los últimos años se han reportado avances de importancia en el tratamiento de los niños con neutropenia febril. Es importante considerar el menor tiempo posible de hospitalización para evitar las infecciones hospitalarias. La modalidad de tratamiento secuencial hospital-hogar o el tratamiento exclusivamente ambulatorio, son las modalidades de mayor aceptación. El diagnóstico de ingreso de alto o bajo riesgo será el factor determinante de la conducta que se debe seguir. En los pacientes calificados de bajo riesgo, es decir, que no cumplen ninguno de los puntos para ser considerados de alto riesgo y según sean las características clínicas, se han propuesto terapias de hospitalización cortas con antibióticos parenterales (por ejemplo, ceftriaxona o la combinación ceftriaxona más amikacina) seguidas por terapia oral con una cefalosporina oral de tercera generación (cefixime), o una quinolona (ciprofloxacina) con éxito terapéutico mayor al 98%.⁽³²⁾

Duración de la terapia

El factor más determinante a la hora de considerar el retiro de los antibióticos es el conteo de neutrófilos.

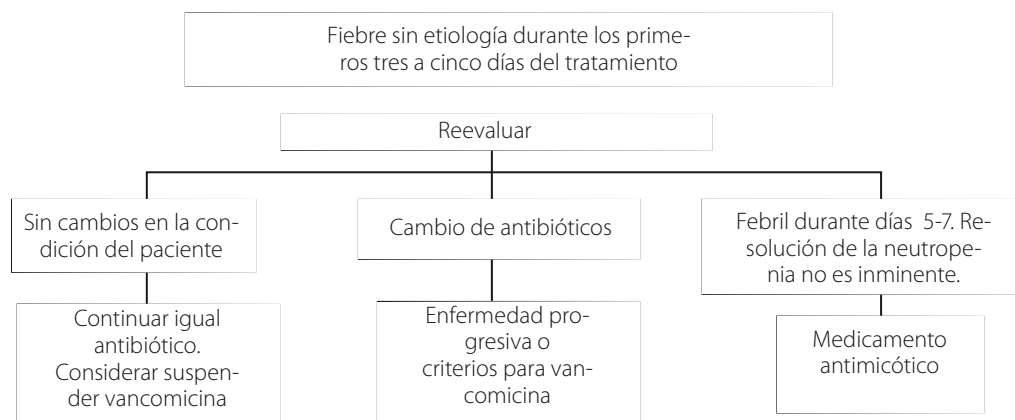
Si después de iniciado el tratamiento el paciente se torna afebril en los primeros 3 a 5 días, el conteo de neutrófilos es mayor de 500 células/mm³ por dos días consecutivos, la evolución es favorable y se considera un paciente de bajo riesgo según los criterios expuestos anteriormente, se pueden suspender los medicamentos endovenosos y continuar con terapia oral.

Si alguna de estas tres condiciones no se cumple, el paciente debe continuar con antibióticos endovenosos.⁽²⁾

Si no existe sospecha de infección por gérmenes Gram positivos, puede considerarse una cefalosporina oral de tercera generación (cefixime) administrada por vía oral para completar la terapia. En presencia de infección por gérmenes Gram positivos, la combinación de amoxicilina (80 mg/kg al día) más ácido clavulánico es una buena elección.

Si después de 3 a 5 días el paciente persiste febril, tenemos tres opciones:

1. En un paciente clínicamente estable, sin organismos identificados, podríamos sospechar una causa no bacteriana de infección o una respuesta lenta al tratamiento. Algunas infecciones, por ejemplo, por *S. viridans*, pueden asociarse con fiebre por más de 3 a 5 días a pesar de una terapia adecuada. El esquema antibiótico puede continuar igual, especialmente si anticipamos mejoría pronta en el conteo de neutrófilos. La vancomicina se puede suspender si no hay evidencia que soporte su uso.
2. Si el paciente tiene una enfermedad clínicamente progresiva, las posibilidades incluyen una infección no bacteriana seria, resistencia bacteriana a los antibióticos actuales o falla de los antibióticos para alcanzar su sitio de acción (absceso). En estos casos, se debe considerar añadir antimicrobianos apropiados o cambiar a diferentes medicamentos.
3. La tercera opción por considerar es la adición de terapia antimicótica. Hasta un tercio de los pacientes con neutropenia febril que no responden a la terapia antibiótica des-



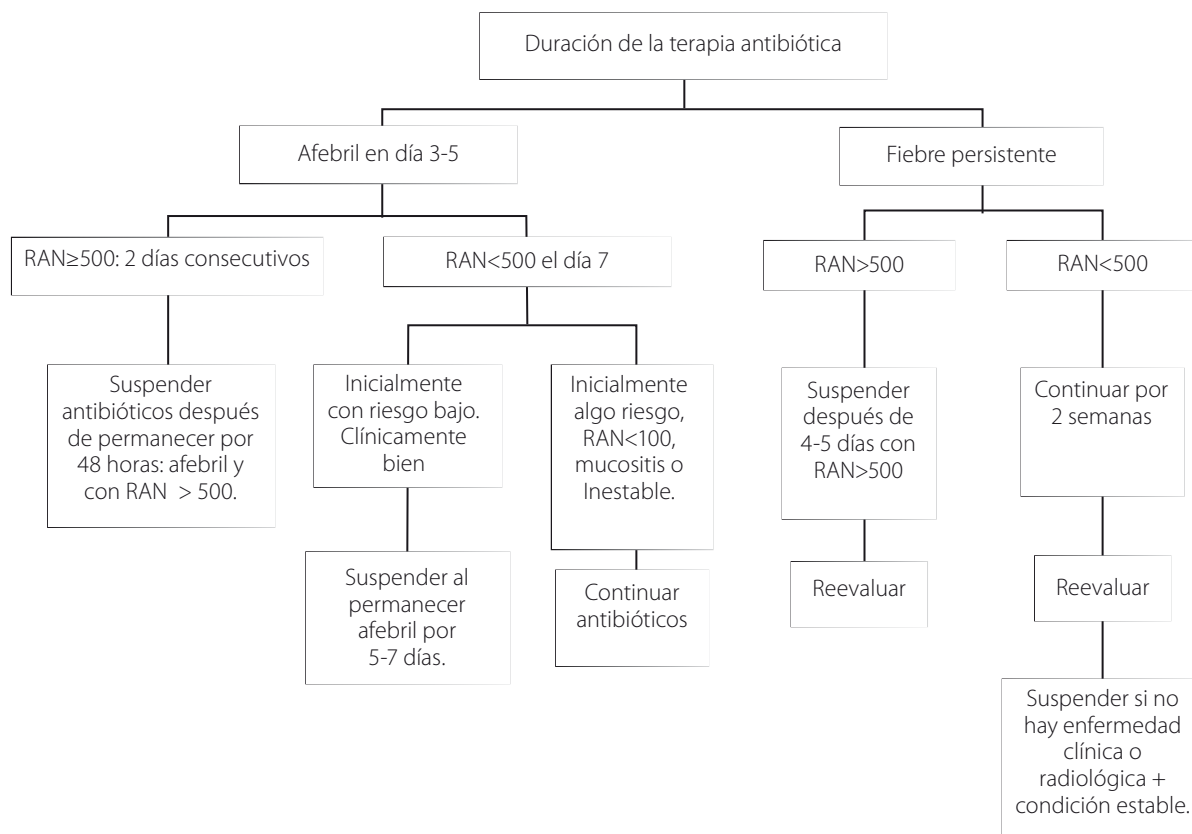
Adaptado de: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. CID. 2000;34:730-51.

pués de una semana, tienen una infección por hongos, en la mayoría de casos por especies de *Candida* o *Aspergillus*. (2,14) Se han descrito cuatro factores de riesgo independientemente asociados con infección micótica invasiva: neutropenia prolongada (>30 días), terapia prolongada con esteroides, trasplante alogénico de médula ósea y recaída de malignidad.(23)

Resulta más problemática la decisión de suspender la terapia antimicrobiana que el momento de iniciarla. El factor más importante en la duración de la terapia antibiótica es el conteo de neutrófilos.

- Si no se identifica infección después de tres días de tratamiento, el conteo de neutrófilos es ≥ 500 células/mm³ y el paciente permanece afebril por ≥ 48 horas, la terapia se puede suspender.
- Si el paciente se torna afebril pero permanece neutropénico, el curso está menos definido.

- Es razonable suspender los antibióticos después de 5 a 7 días sin fiebre en pacientes con neutropenia que luzcan bien clínicamente, que estaban en una categoría de bajo riesgo al inicio del tratamiento según los criterios arriba expuestos y que no tengan lesiones infecciosas reconocibles por radiografía o laboratorio.
- Se debe continuar la administración de antibióticos durante el período neutropénico en los pacientes con neutropenia profunda (<100 células/mm³), lesiones en membranas mucosas de la boca o del tracto gastrointestinal, signos vitales inestables u otros factores de riesgo identificables. En estos pacientes se puede suspender el tratamiento si han recibido antibiótico durante dos semanas, no se ha encontrado un sitio de infección y pueden ser observados cuidadosamente.
- La terapia antibiótica, generalmente, puede suspenderse a pesar de presentar fiebre persistente, 4 o 5 días después de que el conteo de neutrófilos alcance ≥ 500 células/mm³ y si no se ha identificado ninguna lesión infecciosa.(2)



RAN: recuento absoluto de neutrófilos

Adaptado de: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. CID. 2000;34:730-51.

Agentes antivirales

Usualmente no existe indicación para el uso empírico de agentes antivirales en los niños con neutropenia febril sin evidencia clínica de enfermedad viral; sin embargo, en caso de existir lesiones de herpes o varicela, deben recibir terapia con aciclovir, aun si ellas no son la causa de la fiebre. Nuevos agentes, como valaciclovir y famciclovir, tienen una vida media más larga y son mejor absorbidos cuando se administran por vía oral, lo que los convierte en una mejor opción que el aciclovir oral.

Las infecciones sistémicas y la enfermedad debida a citomegalovirus son raras como causa de fiebre en niños con neutropenia febril, con excepción de aquéllos sometidos a trasplante de médula ósea; en este caso, el tratamiento debe ser con ganciclovir o foscarnet. Nuevos medicamentos, como valganciclovir y fomivirsén, son efectivos para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con VIH, pero no existen suficientes estudios en niños con neutropenia.(2)

El factor estimulante de granulocitos es una familia de citocinas que regula la proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas. Se ha descrito su utilidad en forma profiláctica para disminuir la tasa de neutropenia febril y acortar el periodo de hospitalización(20,24-26) y para disminuir la tasa de infecciones.(27) Sin embargo, el panel de expertos en factores de crecimiento de la American Society of Clinical Oncology, recomienda reservar el uso profiláctico de factor estimulante de granulocitos para los pacientes en quienes se espere una incidencia de neutropenia febril mayor o igual a 40%.

El factor estimulante de granulocitos no debe utilizarse en forma rutinaria para tratar pacientes con neutropenia febril no complicada. Ciertos pacientes con fiebre y neutropenia tienen

un mayor riesgo de complicaciones infecciosas y factores pronósticos que predicen un desarrollo clínico poco favorable. El uso de factor estimulante de granulocitos en estos pacientes puede considerarse. Estos pacientes son los que tengan un conteo absoluto de neutrófilos < 100/mm³, enfermedad primaria sin control, neumonía, hipotensión, disfunción multiorgánica e invasión micótica invasiva.(28)

Profilaxis antibiótica

El trimetoprim-sulfametoxazol se recomienda en todos los pacientes con riesgo de padecer infecciones por *Pneumocystis jiroveci*.(2) independientemente de si presentan neutropenia. Sin embargo, no existe consenso en recomendar el uso rutinario de trimetoprim-sulfametoxazol o quinolonas en todos los pacientes con neutropenia febril. El poco consenso se debe al temor de la resistencia generada por los antibióticos. En casos especiales, pacientes con cuadros de neutropenia seria y prolongada, puede considerarse una quinolona más penicilina o trimetoprim-sulfametoxazol por periodos críticos.

El uso rutinario de fluconazol o itraconazol para todos los casos de neutropenia no se recomienda. Sin embargo, en ciertas circunstancias en las que la frecuencia de infección debida a *Candida albicans* es alta, no así las infecciones por otras candidas o *Aspergillus* sp., algunos clínicos podrían considerar administrar profilaxis antimicótica.

La conclusión en la profilaxis antibiótica y antimicótica, es que la preocupación por un incremento en la resistencia, sumada al hecho de que su presencia no ha demostrado una reducción en la mortalidad, ha llevado a recomendar la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol sólo para la neumonía por *P. jiroveci*.(2)

Bibliografía

- Klaassen RJ, Goodman R, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting UIF fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 2000;18:1012-9.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, *et al*. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-51.
- Amman RA, Aebi C, Hirt A, Ridolfi Lüti A. Fever in neutropenia in children and adolescents: Evolution over time of main characteristics in a single center, 1993-2001. *Support Care Cancer*. 2004;12:826-32.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, *et al*. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 1997;25:551-73.
- Wananukul S, Nuchprayoon I, Siripanich H. Mucocutaneous findings in febrile neutropenic children with acute leukemias. *Journal of the Medical Association of Thailand*. 2005;88:817-23.
- Weinstein MP. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis*. 1996;18:556-8.
- Adamkiewicz TV, Lorenzana A, Doyle J, *et al*. Peripheral Vs. central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:556-8.
- Hitoglu-Hatzi S, Hatzistilianou M, Gougoustamou D. Serum adenosine deaminase and procalcitonin concentrations in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukaemia. *Clin Experiment Med*. 2005;5:60-5.
- Santolaya M, Alvarez AM, Avilés CL, *et al*. early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol*. 2004;22:3784-9.
- Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, *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.
- Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, *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.
- Payá E, Alvarez AM, Avilés C, *et al*. Agentes causantes de infecciones del torrente circulatorio en niños con cáncer, en cinco hospitales de Santiago (1994-1998). *Revista Médica de Chile*. 2001;129:1297-304.
- Greenberg D, Moser A, Yagupsky P, *et al*. Microbiological spectrum and susceptibility patterns of pathogens causing bacteraemia in paediatric febrile neutropenic oncology patients: comparison between two consecutive time periods with use of different antibiotic treatment protocols. *International J Antimicrob Agents*. 2005;25:469-73.
- Aditya G, Patricia F, Jerry S. Optimum management of pediatric patients with fever and neutropenia. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2004;71:825-35.
- Marín MF. Niño neutropénico febril con cáncer. Descripción bacteriológica en el Hospital Universitario del Valle-año 1996-1997. Cali: Universidad del Valle, Departamento de Pediatría; 1990.
- Viscoli C, Castagnola E. Prophylaxis and empirical therapy for infection in cancer patients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 3442-62.
- Engvall P, Kalin M, Dornbusch K, Bjorkholm M. Cefepime as empirical monotherapy in febrile patients with hematological malignancies and neutropenia: a randomized, single-center phase II trial. *J Chemother*. 1999;11:278-86.
- Fong DA, Forrest A, Ramphal R, Paladino JA. Cost-effectiveness of monotherapy and combination regimens for febrile neutropenic patients. Bristol-Myers Squibb Company Scientific Sessions. 37th ICAAC, Toronto, Sept 28-Oct 1, 1997.
- Kutluk T, Kurne O, Akyüz C, *et al*. Cefepime Vs. Meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumours. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42:284-6.
- Muller J, Garami M, Constantin T. Meropenem in the treatment of febrile neutropenic children. *Pediatr Hemat/Oncol*. 2005;22:277-84.
- Le Guyader N, Auvrignon A, Vu-Thien H, *et al*. Piperacillin-tazobactam and netilmicin as a safe and efficacious empirical treatment of febrile neutropenic children. *Support Care Cancer*. 2004;12:720-4.
- Fouyssac F, Salmon A, Mansuy L, *et al*. Treatment of febrile neutropenia episodes in children, with a piperacillin-tazobactam and netilmicin combination. *Medicine et Maladies Infectieuses*. 2005;35:357-62.
- Lai HP, Chen YC, Chang LY, *et al*. Invasive fungal infection in children with persistent febrile neutropenia. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2005;104:174-9.
- Sung L, Nathan PC, Lange B, *et al*. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2004;22:3350-6.
- Rodríguez N, Tordecilla J, Campbell M, *et al*. Utilidad del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) en episodios de neutropenia febril de alto riesgo en niños con cáncer. *Rev Chil Infect*. 2005;22:223-7.
- Özkaynak MF, Krailo M, Chen Z, *et al*. Randomized comparison of antibiotics with and without granulocyte colony-stimulating factor in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:274-80.
- Sasse EC, Sasse AD, Brandalise SR, *et al*. Colony stimulating factors for prevention of myelosuppressive therapy induced febrile neutropenia in children with acute lymphoblastic leukaemia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;1.
- Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, *et al*. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines – American Society of Clinical Oncology Growth Factor Expert Panel. *J Clin Oncol*. 2000;18:3558-85.
- Oguz A, Karadeniz C, Caglar Citak E, *et al*. Experience with cefepime versus meropenem as empiric monotherapy for neutropenia and fever in pediatric patients with solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23:245-53.
- Corapcioglu F, Sarper N, Zenigen E. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: A randomized comparison. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23:177-86.
- Talcott JA. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. *Arch Intern Med*. 1988;148:2561-8.
- Paganini H, Bologna R, Debbag R, *et al*. Neutropenia y fiebre en pediatría: seis años de experiencia. *Medicina Infantil*. 1996;3:159-164. www.sap.org.ar/staticfiles/archivos/2007/arch07_3/v105n2a09.pdf
- Paganini H, Aguirre C, Puppa G, *et al*. Estudio multicéntrico de validación de un score de riesgo de mortalidad en niños con neutropenia y fiebre. *Congreso Argentino de Infectología Pediátrica*, Mendoza, 27-30 abril, 2005.