

Características clínicas y microbiológicas de pacientes con neutropenia febril en un hospital universitario

Javier Ricardo Garzón^{1,2,*}, Nicolas Isaza¹, Adriana Posada¹, Rafael Mendez¹, Juliana Arenas¹, Maria Paula Ardila¹, Felipe Cardenas¹, Viviana Barrera¹, Paula Moreno¹, Iris Córdoba², Maria Nelcy Rodríguez³

Resumen

Objetivo: Describir las características clínicas, demográficas, frecuencia, tipo de aislamientos microbiológicos y resistencia a los antimicrobianos de pacientes con neoplasias hematológicas que presentaron como complicación neutropenia febril en el Hospital Universitario de San Ignacio

Métodos: Estudio descriptivo observacional, se tomaron datos de historias clínicas de los pacientes adultos hospitalizados en la Unidad de Hematología y Trasplante de Médula Ósea, que cumplieron criterios de neutropenia febril entre enero de 2013 y diciembre de 2014

Resultados: se recolectaron 345 episodios de neutropenia febril, correspondientes a 193 pacientes. Se documentó foco infeccioso en el 68,1% de los episodios, con aislamiento microbiológico en el 62,9% de los episodios, con predominio de bacilos gram negativos, en 63,7% de los casos, seguido por los cocos gram positivos en 27,9% y hongos en 4,9%. En cuanto a los mecanismos de resistencia, en los aislamientos *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* se encontró producción de Beta Lactamasas de Espectro Extendido (BLEEs) en 17,5 y 13,8%; Carbapenemasas tipo KPC en 1,25 y 2,8% respectivamente. En cuanto a *Staphylococcus aureus*, se encontró resistencia a meticilina en 6,8% de los aislamientos. Mortalidad asociada a infección en 16,5% de los casos.

Conclusión: En pacientes con Neoplasias Hematológicas con neutropenia febril post quimioterapia en el Hospital Universitario de San Ignacio encontramos alta probabilidad de documentación de foco infeccioso, con predominio de microorganismos gram negativos, especialmente enterobacterias; con comportamiento similar en pacientes post trasplante de precursores hematopoyéticos.

Palabras clave: Neutropenia febril; quimioterapia; neoplasia hematológica; trasplante de médula ósea

Clinical and microbiological characteristics of patients with febrile neutropenia in one Colombian University Hospital

Abstract

Objective: To describe the demographic and clinical characteristics, as well as frequency and type of bacterial isolate and resistance patterns in patients with hematological neoplasms complicated by febrile neutropenia at San Ignacio University Hospital

Methods: This is a retrospective observational study. Data were collected from medical records of adult patients admitted in the Hemato-oncology and Bone Marrow Transplant Unit. Inclusion criteria was presence of febrile neutropenia in the setting of a hematological neoplasm from January 2013 to December 2014.

Results: 345 episodes of febrile neutropenia from 193 patients were studied. An infectious focus was identified in 68.1% of episodes, and a bacterial isolate was obtained in 62.9% of episodes. The predominant microorganisms were gram-negative rods, gram-positive cocci, and fungi with a frequency of 63.7%, 27.9%, and 4.9% respectively. In term of resistance patterns, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolates had a frequency of ESBL susceptibility pattern of 17.5% and 13.8% respectively; and a frequency of KPC susceptibility pattern of 1.25% and 2.8% respectively. The frequency of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* was 6.8%. Death associated to infection occurred in 16.5% of episodes.

Conclusions: In patients with hematological neoplasms complicated by febrile neutropenia at San Ignacio University Hospital, we found a high rate of documentation of infectious focus, with a predominance of gram-negative rods, specially Enterobacteriaceae; with a similar pattern in receptors of hematopoietic stem cell transplantation.

Keywords: Febrile neutropenia; chemotherapy; hematologic neoplasm; hematopoietic stem cell transplantation.

1 Pontificia Universidad Javeriana. Carrera 7 # 40 – 62, Bogotá, Colombia
2 Hospital Universitario de San Ignacio. Carrera 7 # 40 – 62, Bogotá, Colombia
3 Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana Carrera 7 # 40 – 62, Bogotá, Colombia
* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jrgarzon@husi.org.co
Hospital Universitario San Ignacio. Carrera 7 # 40 – 62, Piso 2. Teléfono y Fax 5946161 Extensiones 2930 – 2931. Bogotá, Colombia.

Recibido: 15/02/2019; Actualizado: 09/04/2019; Aceptado: 09/04/2019

Cómo citar este artículo: J.R. Garzón, et al. Características clínicas y microbiológicas de pacientes con neutropenia febril en un hospital universitario. Infectio 2019; 23(4): 347-357

Introducción

La neutropenia febril es una complicación frecuente de la quimioterapia antineoplásica, principalmente en pacientes con neoplasias hematológicas, que implica el inicio temprano de antimicrobianos de amplio espectro en busca de disminuir el riesgo de complicaciones, como fue instaurado desde los años 60. Clásicamente se ha considerado que aproximadamente el 50 a 60% de estos pacientes tienen un foco infeccioso establecido u oculto y que aproximadamente 10 a 20% de los pacientes con recuentos absolutos de neutrófilos menores a 100 cels/mm³ desarrollan bacteriemias¹. Sin embargo, estos datos varían de una región a otra, en estudios provenientes de EEUU no se encuentra foco infeccioso en la mayoría de los casos (según la guía IDSA solo se documenta foco en 20 a 30% de los casos)² a diferencia de los publicados hasta la fecha en América Latina, en los cuales se encuentra foco y/o microorganismos causales en alrededor de la mitad de los pacientes⁷⁻¹², estos incluyen algunos trabajos publicados en Colombia, especialmente en Bogotá y Medellín.

Los patrones epidemiológicos de las infecciones bacterianas en los pacientes con neutropenia presentan cambios periódicos y están influenciados por varios factores, incluyendo la gravedad y la duración de la neutropenia, la naturaleza e intensidad de la terapia antineoplásica, factores relacionados con el hospedero, la presión selectiva creada por el uso de antibacterianos profilácticos o terapia antimicrobiana empírica, el uso de catéteres centrales y otros dispositivos médicos externos, factores ambientales, geográficos y la duración de la estancia hospitalaria³. Es probable que de la mano de estos cambios también se presenten variaciones en la expresión de mecanismos de resistencia antibiótica, lo cual puede ser muy importante para definir el mejor esquema antimicrobiano empírico de cada institución.

El objetivo de este trabajo es describir el comportamiento epidemiológico y los patrones de resistencia, en pacientes que presentaron neutropenia febril como complicación tanto de quimioterapia como de trasplante de médula ósea como tratamiento de neoplasias hematológicas en nuestra institución.

Materiales y métodos

El presente es un estudio descriptivo observacional realizado en el Hospital Universitario de San Ignacio, en Bogotá, Colombia. Se tomaron datos de historias clínicas de los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neoplasias hematológicas de los registros de Estadística de la institución y se incluyeron quienes cumplieron criterios de neutropenia febril, definida como temperatura única mayor a 38.3 grados centígrados o sostenida de 38 grados por más de 1 hora con recuento de neutrófilos inferior a 500 cels/mm³, tras haber recibido quimioterapia o trasplante de médula como tratamiento de neoplasias hematológicas, entre el primero de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2014. Los posibles focos infecciosos fueron definidos por los médicos tratan-

tes según la presencia de hallazgos clínicos compatibles y en este trabajo solo se incluyeron según los diagnósticos encontrados en las historias clínicas. La mortalidad se consideró asociada a neutropenia febril si al momento del fallecimiento había diagnóstico de sepsis o choque séptico. La guía institucional recomienda el uso de betalactámicos con cubrimiento anti *Pseudomonas* como Cefepime, Piperacilina/Tazobactam o Meropenem. Se incluyeron los casos por episodio y no por paciente teniendo en cuenta que un solo paciente puede presentar varias veces neutropenia febril, con distintos aislamientos microbiológicos. Los pacientes fueron incluidos por muestreo por conveniencia.

Para la identificación de los microorganismos y sensibilidad antimicrobiana se utilizó un equipo Microscan walkaway. Los mecanismos de resistencia fueron determinados fenotípicamente según los patrones encontrados en los antibiogramas. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones y Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Javeriana, Acta 03/2017. El análisis fue realizado utilizando el software Stata 14 by Stata Corp (College Station, TX, Estados Unidos).

Resultados

En total se recolectaron 345 episodios, correspondientes a 193 pacientes. La mediana de edad fue 50 años. Las enfermedades de base más frecuentes fueron leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, linfoma B difuso de célula grande y mieloma múltiple. Los esquemas de quimioterapia más utilizados fueron HyperCVAD, RCHOP, HIDAC y 7x3. Adicionalmente se incluyeron 49 pacientes post trasplante de precursores hematopoyéticos (36 autólogos, 13 alogénicos de donante relacionado). Fallecieron 32 pacientes en relación con Neutropenia Febril, lo cual corresponde al 16.6% de los casos. En la tabla 1 se muestran los datos demográficos completos, incluyendo las comorbilidades adicionales de los pacientes.

Se documentó foco infeccioso en el 68.1% de los episodios, en el 9.5% de pacientes se encontró más de un foco. Los focos más frecuentes fueron bacteriemia primaria (42.9%), gastrointestinal (15.6%), pulmonar (11.6%), urinario (11.3%), asociado a dispositivo intravascular (8%) y piel y tejidos blandos (6.9%).

Se encontró microorganismo causante en el 62.9% de los episodios, con infección polimicrobiana en 21.8%. La gran mayoría de aislamientos fueron en sangre (67.6%), seguido de orina (12.7%) y materia fecal (4.1%). En la gráfica 1 se describen los principales aislamientos microbiológicos según el foco documentado.

Los principales microorganismos aislados fueron *Escherichia coli* (28.6%), *Klebsiella pneumoniae* (13%), *Staphylococcus aureus* (10.5%), *Staphylococcus epidermidis* (5.8%), *Enterococcus faecalis* (5.1%), *Enterobacter* spp (4.7%), *Candida* spp (4.3%) y *Pseudomonas aeruginosa* (3.3%). Se encontró predominio de los baci-

Tabla 1. Datos demográficos

Edad - años		
Mediana (Rango intercuartílico)	50 (33-60)	
Género - no. (%)		
Masculino	168 (48,7)	
Femenino	177 (51,3)	
Tipo de neoplasia hematolinfóide - no. (%)		
Leucemia Mieloide Aguda	103 (29,9)	
Leucemia Linfóide Aguda	87 (25,2)	
Linfoma B de célula grande	71 (20,6)	
Mieloma Múltiple	29 (8,4)	
Linfoma linfoblástico	19 (5,5)	
Linfoma Hodgkin	11 (3,2)	
Linfoma del manto	11 (3,2)	
Linfoma de Burkitt	7 (2,0)	
Leucemia Linfóide Crónica	4 (1,2)	
Linfoma T	3 (0,9)	
Esquema de quimioterapia - no. (%)		
HyperCVAD	83 (24,1)	
RCHOP	41 (11,9)	
HIDAC	41 (11,9)	
7 x 3	30 (8,7)	
IDAFLAG	11 (3,2)	
PETHEMA	11 (3,2)	
MEC	11 (3,2)	
Otros*	116 (33,6)	
Comorbilidades - no. (%)		
Diabetes Mellitus	29 (8,4)	
Enfermedad renal crónica	20 (5,8)	
VIH	10 (2,9)	
Enfermedades autoinmunes	4 (1,2)	
Cirrosis	0 (0)	
Tipo de trasplante de médula ósea - no. (%)		
Autólogo	36 (10,4)	
Alogénico	13 (3,8)	
Ninguno	296 (85,8)	
Tipo de Neoplasia en pacientes con trasplante de médula ósea - no. (%)		
	Autólogo	Alogénico
Mieloma Múltiple	17 (47,2)	0 (0)
Linfoma B de célula grande	9 (25,0)	2 (15,4)
Linfoma Hodgkin	4 (11,1)	0 (0)
Linfoma del manto	3 (8,3)	0 (0)
LMA	1 (2,8)	4 (30,8)
LLA	1 (2,8)	7 (53,8)
Linfoma de Burkitt	1 (2,8)	0 (0)
Total	36 (100)	13 (100)

Otros esquemas*: BEAM, Bortezomib/Doxorrubicina, CODOX-M, R VIP, IVAC, ACHOP, RE ICE, FRALLE

los gram negativos, aislados en 63,7% de los casos, seguido por los cocos gram positivos en 27,9% y hongos en 4,9%. Tabla 2.

Entre los pacientes post trasplante de precursores se encontró foco infeccioso en el 47,2% post trasplante autólogo y 61,5% post trasplante alogénico, el principal foco fue bacteriemia primaria. El microorganismo más frecuentemente aislado post trasplante autólogo fue *E. coli* en 58,9% de los casos y en alogénico fue *K. pneumoniae* en el 33%. Gráfica 2. En este grupo se registró un caso de mortalidad en un paciente post trasplante alogénico, ninguno post trasplante autólogo.

En cuanto a los mecanismos de resistencia determinados fenotípicamente, en *E.coli* y *K.pneumoniae* se encontró patrón usual de resistencia en el 35 y 69,4%; hiperproducción de penicilinasas en 41,2 y 8,3%, BLEEs en 17,5 y 13,8%; Carbapenemasas tipo KPC en 1,25 y 2,77% de los aislamientos respectivamente. La mayoría de aislamientos de *Paeruginosa* tuvieron patrón usual de resistencia (77,7%), un aislamiento fue resistente a carbapenémicos. En cuanto a *S.aureus*, se encontró resistencia a metilina en 6,8% de los aislamientos. Entre los aislamientos de *Enterococcus* se encontró resistencia a ampicilina en 7,1% de *E.faecalis* y 40% de *E.faecium*, resistencia a vancomicina en 20% de *E.faecium*. En la Gráfica 3 se comparan los principales patrones de resistencia en bacilos gram negativos.

Discusión

La neutropenia febril es una complicación frecuente y compleja de los pacientes que reciben quimioterapia, con un espectro etiológico muy amplio, que incluye desde infecciones bacterianas, fúngicas y virales, hasta casos en que no se documentan procesos infecciosos y podrían estar explicados únicamente por la mucositis asociada a la quimioterapia⁴. En las décadas de los 60 y 70, la mayor parte de las infecciones eran debidas predominantemente a bacilos gram negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, las cuales se asociaban a elevada mortalidad (superior a 50%) de no ser tratadas dentro de las primeras 48 horas. Estos hallazgos llevaron a la utilización de la terapia empírica, lo cual ha causado una dramática disminución en la tasa de mortalidad de los pacientes neutropénicos con cáncer. En la década de los 80 se observó un cambio en el tipo de microorganismos, con predominio de los cocos gram positivos. En los años 90 se observó un aumento de infecciones graves por *Streptococcus* del grupo viridans en pacientes neutropénicos con leucemia aguda y sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos o tratamiento poliquimioterápico^{5,6}. Sin embargo, al igual que lo encontrado en nuestro estudio, en los últimos años se han incrementado nuevamente las infecciones por bacilos gram-negativos. En el presente estudio encontramos predominio de los bacilos gram negativos en un 63,7% de las infecciones,

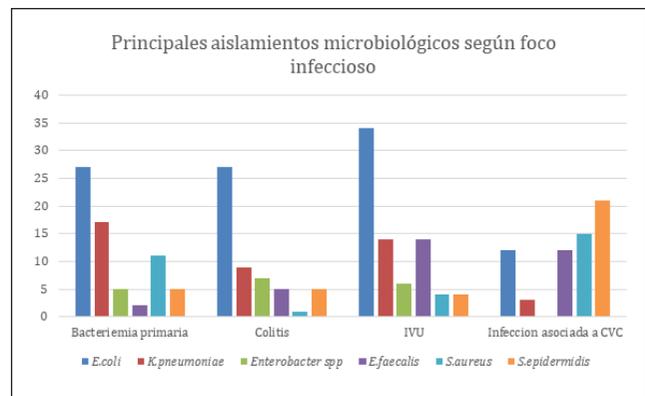
**Gráfica 1.** Principales aislamientos microbiológicos según foco infeccioso

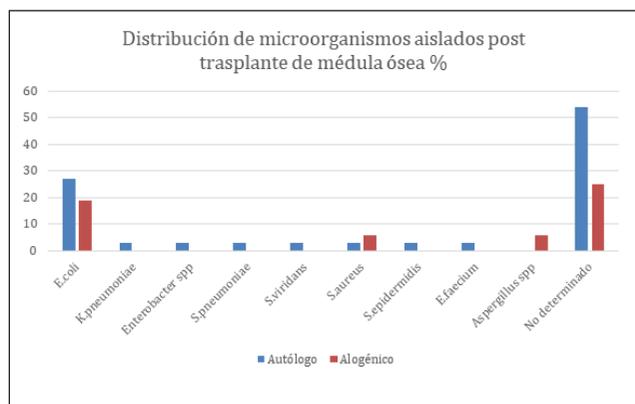
Tabla 2. Microorganismos aislados

Distribución de microorganismo aislado - no. (%)	
<i>Escherichia coli</i>	79 (18,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	36 (8,6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	29 (6,9)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16 (3,8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	14 (3,3)
<i>Enterobacter spp</i>	15 (3,1)
<i>Candida spp</i>	12 (2,9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (2,2)
<i>Acinetobacter iwoffii</i>	7 (1,7)
<i>Proteus spp</i>	7 (1,7)
<i>Clostridium spp</i>	6 (1,4)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	5 (1,2)
<i>Enterococcus faecium</i>	5 (1,2)
<i>Aeromonas spp</i>	4 (1,0)
Otros <i>Staphylococci coagulasa</i> negativos	4 (1,0)
<i>Salmonella spp</i>	3 (0,7)
<i>Citrobacter freundii</i>	3 (0,7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3 (0,7)
<i>Burkholderia cepacia</i>	2 (0,5)
<i>Aspergillus spp</i>	2 (0,5)
<i>Streptococcus viridans</i>	2 (0,5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (0,5)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (0,2)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (0,2)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (0,2)
<i>Streptococcus mitis</i>	1 (0,2)
<i>Kluyvera ascorbata</i>	1 (0,2)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1 (0,2)
<i>Bacteroides spp</i>	1 (0,1)
No determinado	142 (34,0)

seguido por los cocos gram positivos en 27.9% y hongos en 4.9%, lo cual concuerda con la mayoría de estudios publicados en Latino América^{7,8,9,10,11,12}, con excepción de un trabajo Chileno publicado en 2014¹³ y uno Colombiano, publicado en 2003¹⁴ en los cuales encontraron predominio de cocos gram positivos. En Europa se realizó una encuesta en 39 centros distribuidos en 18 países encontrando predominio de enterobacterias en 30% de los casos, seguido de *Staphylococci coagulasa* negativos en 24%¹⁵

En nuestro estudio se encontró foco infeccioso en 68,1% de pacientes y se obtuvo aislamiento microbiológico, considerado como etiología de la neutropenia febril en 62,9% de pacientes. Lo cual nuevamente es muy similar a lo encontrado en estudios Latino Americanos con hallazgo de foco infeccioso entre 51 y 76% de los casos^{7,9,11,12,13} y que difiere con los datos Norte Americanos, en donde se encuentra con mucha menor frecuencia infección establecida.

Nuestros aislamientos corresponden principalmente a bacteriemias en el 42,9% de los casos por Enterobacterias, lo cual sugiere traslocación desde el tracto gastrointestinal como principal foco infeccioso. El tercer microorganismo más frecuentemente aislado fue *S. aureus*, situación que podría preocupar, teniendo en cuenta que nuestra terapia de primera línea, al igual que en la mayoría de centros, son betalactámicos con espectro anti *Pseudomonas*, sin embargo, la gran mayoría de estos aislamientos fueron sensibles a meticilina (93,2%)

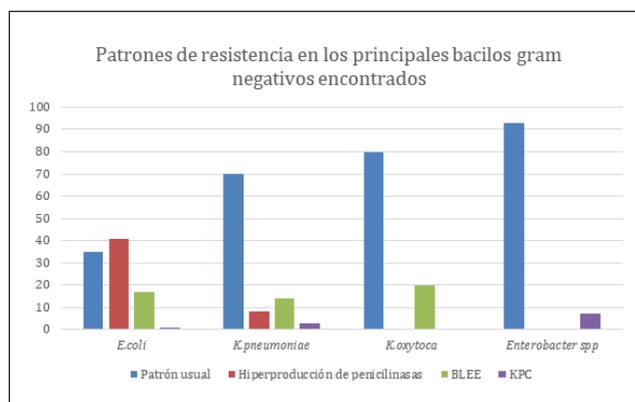


Gráfica 2. Microorganismos aislados en pacientes post trasplante

En pacientes post trasplante de precursores hematopoyéticos en la fase neutropénica (pre injerto) se ha documentado en estudios previos predominio de *Staphylococci coagulasa* negativos y *Streptococcus viridans*¹⁶. En nuestro estudio se encontraron características muy similares a los pacientes con neutropenia febril post quimioterapia, con documentación de foco infeccioso en la mitad de los casos y predominio de enterobacterias en ambos tipos de trasplante. Consideramos muy importante esta información ya que en pacientes post trasplante son muy pocos los datos publicados en la región.

En diferentes estudios, se ha estimado mortalidad atribuible a neutropenia febril en 6 a 35% de los casos^{7,17,18,19}, en nuestro estudio fallecieron el 16,5% de los pacientes en relación con la neutropenia febril, similar a lo encontrado en esta misma institución en un estudio previo de pacientes tratados con cefepime, en el cual fallecieron 14,4% de los pacientes²⁰.

Consideramos importante describir la resistencia antimicrobiana, teniendo en cuenta el problema creciente de este fenómeno a nivel mundial. Dentro de los mecanismos más relevantes encontramos expresión de BLEEs en 17,5 y 13,8%; Carbapenemasas tipo KPC en 1,25 y 2,8% de los aislamientos de *E. coli* y *K. pneumoniae* respectivamente. La mayoría de aislamientos de *P. aeruginosa* tuvieron patrón usual de resistencia. En estudios previos se ha encontrado expresión



Gráfica 3. Patrones de resistencia en los principales bacilos gram negativos encontrados

de BLEEs hasta en 50% de aislamientos de *K. pneumoniae*, en *E. coli* ha variado entre 11 y 69%^{21,22,23,24,25}. La expresión de Carbapenemasas en diferentes estudios ha variado entre 0,4 y 57%^{26,27}.

Las principales limitaciones de este trabajo son su carácter descriptivo, por lo cual no se incluyen análisis sobre factores de riesgo de mortalidad o resistencia bacteriana; el haberse realizado en un solo centro y que solo se incluyeron microorganismos bacterianos y fúngicos, por lo cual no podemos ofrecer información en cuanto al papel de las infecciones virales en este grupo de pacientes.

Conclusiones

En pacientes con neutropenia febril post quimioterapia con Neoplasias Hematológicas en el Hospital Universitario de San Ignacio, encontramos alta probabilidad de confirmar foco infeccioso, con predominio de bacilos gram negativos, especialmente enterobacterias, con hallazgos similares en pacientes post trasplante de precursores hematopoyéticos. La tasa de mortalidad fue similar a la encontrada en estudios previos y en especial muy parecida a la registrada previamente en este mismo centro. En cuanto a los mecanismos de resistencia, que podrían eventualmente comprometer la terapia empírica con beta lactámicos con cubrimiento anti *Pseudomonas*, encontramos frecuencia relativamente baja de BLEEs, muy baja de Carbapenemasas y de resistencia a metilicina en *S. aureus*, lo cual avala el uso de betalactámicos con actividad anti *Pseudomonas* como terapia de primera línea.

Responsabilidades éticas

Autoría. Todos los autores participaron en el diseño del estudio, adquisición, análisis e interpretación de resultados, así como en la redacción del manuscrito y aprobaron la versión final del mismo.

Conflicto de interés. Los autores del presente manuscrito declaran no tener conflicto de interés.

Financiación. Recursos propios de la Institución.

Bibliografía

- Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016 Jul;14(7):882-913
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56-e93
- Garzon JR, Cuervo MS, Gomez RJ, Cortes JA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents: on account of febrile neutropenic patients. *Rev Chilena Infectol* 2011 Dec;28(6):537-545.
- Blijlevens NM, Logan RM, Netea MG. The changing face of febrile neutropenia-from monotherapy to moulds to mucositis. Mucositis: from febrile neutropenia to febrile mucositis. *J Antimicrob Chemother* 2009 May;63 Suppl 1:i36-40.
- Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectivas para el manejo de pacientes neutropénicos febriles con cáncer en el siglo XXI. *Cáncer* 2005 15 de marzo; 103 (6): 1103-1113.
- Padrón N, Menéndez S. Infecciones en el paciente neutropénico con cáncer. *Rev Panam Infectol* 2006; 8 (3): 24-34.
- Muñoz O, Rodelo A, Carvajal J, González J, Jaimés F. Características clínicas y microbiológicas de los pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas. *Iatreia* 2008; 21 (1): s9.
- Figuera M, Carballo M, Silva M, Figueredo A, Avilán J. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19 (3): 247-51.
- Rabagliati R, Fuentes G, Orellana E, Oporto J, Domínguez I, Benítez R, et al. Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Rev Chilena Infectol* 2009; 26 (2): 106-13
- Bernal E, Cuervo S, Arroyo C, Ramos P. Microbiología y susceptibilidad antimicrobiana en neutropenia febril en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá. *Infectio* 2008; 12 (Supl 1): 1-2.
- Madrid Camilo, Díaz Laura, Combariza Juan, Gálvez Kenny, Olaya Viviana, Ramírez Isabel et al. Epidemiology of febrile neutropenia in adult patients with hematologic neoplasms in a period of 26 months in Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Revista chilena de infectología*. 2013;30(2):195-201
- Cortés Jorge A, Cuervo Sonia, Gómez Carlos A, Bermúdez Diana, Martínez Teresa, Arroyo Patricia. Febrile neutropenia in the tropics: A description of clinical and microbiological findings and their impact on inappropriate therapy currently used at an oncological reference center in Colombia. *Biomédica* 2013;33(1): 70-77.
- Rabagliati Ricardo, Bertín Pablo, Cerón Inés, Rojas Hernán, Domínguez Isabel, Vera Álvaro et al. Epidemiology of febrile neutropenia in adult patients with acute leukemia and lymphoma: Cohort study of public and private hospital of Santiago, Chile. *Revista chilena de infectología*, 2014;31(6): 721-728.
- Cortés J, Cuervo S, Arroyo P, Quevedo R. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Rev Colomb Cancerol* 2003; 7 (4): 5-11.
- Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore DM, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect* 2014 Apr;68(4):321-331.
- Castagnola E, Faraci M. Management of bacteremia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009 Jun;7(5):607-21.
- Sculier JP, Weerts D, Klastersky J. Causes of death in febrile granulocytopenic cancer patients receiving empiric antibiotic therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984 Jan;20(1):55-60.
- Rossi C, Klastersky J. Initial empirical antibiotic therapy for neutropenic fever: analysis of the causes of death. *Support Care Cancer* 1996 May;4(3):207-212.
- Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S240-5.
- Puentes GA, Quiroga C, Alvarez CA, Tamara JR, Ruiz A. Demographics, morbidity, and mortality febrile neutropenic adult patients treated with cefepime. *Rev Chilena Infectol* 2012 Jun;29(3):322-328.
- Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence*. 2016 Apr 2;7(3):280-97.
- Chen CY, Tien FM, Sheng WH, Huang SY, Yao M, Tang JL, et al. Clinical and microbiological characteristics of bloodstream infections among patients with haematological malignancies with and without neutropenia at a medical centre in northern Taiwan, 2008-2013. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 Mar;49(3):272-81.
- Bodro M, Gudíol C, García-Vidal C, Tubau F, Contra A, Boix L, et al. Epidemiology, antibiotic therapy and outcomes of bacteremia caused by drug-resistant ESKAPE pathogens in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2014 Mar;22(3):603-10.
- Moghnieh R, Estaitieh N, Mugharbil A, Jisr T, Abdallah DI, Ziade F, et al. Third generation cephalosporin resistant Enterobacteriaceae and multidrug resistant gram-negative bacteria causing bacteremia in febrile neutropenia adult cancer patients in Lebanon, broad spectrum antibiotics use as a major risk factor, and correlation with poor prognosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2015 Feb 12;5:11.
- Trecarichi EM, Pagano L, Candoni A, Pastore D, Cattaneo C, Fanci R, et al. Current epidemiology and antimicrobial resistance data for bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies: an Italian multicentre prospective survey. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Apr;21(4):337-43.
- Trecarichi EM, Pagano L, Martino B, Candoni A, Di Blasi R, Nadali G, et al. Bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey. *Am J Hematol*. 2016 Nov;91(11):1076-81.
- Satiin MJ, Cohen N, Ma KC, Gedrimaitė Z, Soave R, Askin G, et al. Bacteremia