



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD “DR. ENRIQUE ORTEGA MOREIRA”

Aspectos clínicos y microbiológicos asociados a neutropenia febril en pacientes oncológicos; un estudio transversal

Artículo presentado como requisito para la obtención del título:

Médico

Por la (os) estudiante(s):

Ana Crisina Mick Poveda

Katherine Solange Moncada Romero

Bajo la dirección de:

Dr. Juan Carlos Ruiz

**Universidad Espíritu Santo
Carrera de medicina
Samborondón - Ecuador
Agosto 2024**

Aspectos clínicos y microbiológicos asociados a neutropenia febril en pacientes oncológicos; un estudio transversal

Clinical and microbiological aspects associated with febrile neutropenia in cancer patients, a cross-sectional study

Ana Cristina Mick Poveda

amick@uees.edu.ec

ORCID 0009-0009-3132-0932

Katherine Solange Moncada Romero

kmoncada@uees.edu.ec

ORCID 0009-0005-2749-6987

Solca. Guayaquil, Ecuador

RESUMEN

Introducción: La NF, caracterizada por una cuenta absoluta de neutrófilos CAN $<500/\text{mcl}$ y fiebre, puede llevar a sepsis, una condición con alta mortalidad. Este estudio se centra en identificar los factores asociados a NF en pacientes oncológicos que desarrollaron sepsis.

Metodología: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo y transversal en el Hospital SOLCA de Guayaquil, Ecuador, entre 2023 y 2024. La muestra incluyó pacientes mayores de 18 años con sepsis bacteriana confirmada durante o tras la quimioterapia. Se excluyeron aquellos con sepsis por otras causas y síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Se analizaron variables como el tipo de cáncer, el número de ciclos de quimioterapia y el perfil microbiológico, empleando pruebas estadísticas para evaluar correlaciones y riesgos de mortalidad.

Resultados: De 139 pacientes, el 63.3% eran mujeres, con una edad media de 52.31 años en ellas y 51 años en los hombres. La NF fue más común en mujeres (81.3%) y la mortalidad alcanzó el 94.6%. No se encontró una asociación significativa entre el tipo de cáncer y NF ($P=0.44$), aunque las infecciones de la cavidad abdominal fueron la causa predominante. Las bacterias asociadas a NF no mostraron significancia estadística. Los

pacientes con NF recibieron más ciclos de quimioterapia y tuvieron un riesgo 8.9 veces mayor de fallecer en comparación con aquellos sin NF.

Conclusión: Este estudio destaca la alta incidencia y grave impacto de la NF en la mortalidad de pacientes oncológicos.

Palabras clave: Neutropenia febril (NF); Sepsis bacteriana; Pacientes oncológicos; Mortalidad; Quimioterapia

ABSTRACT

Introduction: Neutropenic fever (NF), characterized by an absolute neutrophil count ANC <500/mcl and fever, can lead to sepsis, a condition with high mortality. This study focuses on identifying factors associated with NF in oncology patients who developed sepsis.

Methodology: A retrospective and cross-sectional study was conducted at the SOLCA Hospital in Guayaquil, Ecuador, between 2023 and 2024. The sample included patients over 18 years old with confirmed bacterial sepsis during or after chemotherapy. Those with sepsis from other causes and acquired immunodeficiency syndrome were excluded. Variables such as cancer type, number of chemotherapy cycles, and microbiological profile were analyzed, using statistical tests to evaluate correlations and mortality risks.

Results: Of the 139 patients, 63.3% were women, with a mean age of 52.31 years in women and 51 years in men. NF was more common in women (81.3%), and mortality reached 94.6%. No significant association was found between the type of cancer and NF ($P=0.44$), although the abdominal focus was the predominant cause. The bacteria associated with NF did not show statistical significance. Patients with NF received more chemotherapy cycles and had an 8.9 times higher risk of death compared to those without NF.

Conclusion: This study highlights the high incidence and severe impact of NF on mortality in oncology patients.

Key words: Febrile neutropenia (FN); Bacterial sepsis; Oncology patients; Mortality; Chemotherapy

INTRODUCCIÓN

Aunque actualmente los cuadros oncológicos se manejan de manera integral, facilitando diagnósticos oportunos y nuevos tratamientos farmacológicos y quimioterapias (drogas antineoplásicas) como el cisplatino, los agentes alquilantes como la ifosfamida y ciclofosfamida y fluoropirimidinas que inhiben de forma directa o indirecta el crecimiento y la proliferación descontrolada de células cancerosas, aún persisten complicaciones durante el periodo de tratamiento que pueden poner en riesgo la vida del paciente. (1–4) Entre estas situaciones se encuentra la neutropenia febril (NF), una complicación asociada a esquemas de terapia con dosis intensiva de quimioterapia. Sea para cánceres sólidos o líquidos, La NF es caracterizado según la red nacional comprehensiva de cáncer (NCCN) de los Estados Unidos con una cuenta absoluta de neutrófilos CAN <500/mcl o bien un conteo de 1000/ μ l y una predicción de reducción \leq 500 neutrófilos/ μ l en las siguientes 48 h. Adicionalmente, se deben registrar temperaturas superiores a 38.4 °C en una ocasión o 38.0 °C por al menos 1 hora en dos momentos separados por un tiempo de 6 horas. (5–10)

El cáncer es un problema de salud significativo, con una incidencia estimada de 18.1 millones de nuevos casos y 9.6 millones de muertes a nivel mundial cada año. Entre sus complicaciones, la neutropenia febril (NF) destaca en Estados Unidos, donde se registran aproximadamente entre 100,000 y 600,000 hospitalizaciones anuales debido a la NF, con una mortalidad que oscila entre el 4% y el 10%. (6,8,11) Un estudio retrospectivo que analizó bases de datos de 13,996,374 pacientes con sepsis desde el 2006 al 2014, revelaron que el 13.6% eran pacientes oncológicos, siendo más prevalente en mujeres, y estos pacientes presentaron una mortalidad del 20% a los 30 días. La sepsis, con una incidencia mundial estimada de 31.5 millones de casos, resulta en aproximadamente 5.3 millones de muertes anuales, subrayando su gravedad como problema de salud global. (12,13)

En cuanto a los factores predisponentes, se deben considerar brechas en la barrera mucocutánea, defectos de la inmunidad celular y humoral, así como también aquellos fómites que funcionan como puerta de acceso a los microorganismos como las sondas urinarias, catéteres venosos, ventilación mecánica. (6,9) Cabe recalcar que, aunque los tumores sólidos frecuentemente presentan necrosis asociada favoreciendo una sepsis tumoral, los pacientes hematológicos presentan mayor riesgo debido a las quimioterapias mielo ablativas, los procedimientos invasivos, hospitalizaciones frecuentes y estadías largas que a su vez aumentan la probabilidad de ser colonizados por microorganismos nosocomiales. (1,5,8,9,14,15)

El término sepsis que proviene del griego *sēpsis* que significa putrefacción o descomposición, en la actualidad hace alusión a la diseminación de una infección a nivel sistémico, el cual provoca síndrome de respuesta inflamatoria, comprometiendo múltiples órganos con una alta mortalidad y morbilidad. La NF por ende constituye una urgencia médica, pues es un cuadro que predispone a los pacientes a infecciones, lo cual ocurre hasta en el 75% de los casos, mismos que pueden evolucionar en cuadros sépticos. (5,10,16,17)

Es importante mencionar que hasta el 50% de los casos de sepsis entre pacientes con cáncer suelen resultar de daño en la barrera mucosa.(12) Entre los microorganismos más frecuentes en la actualidad se encuentran los del grupo ESKAPE (Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa y Enterobacter spp.) los cuales suelen ser multidrogo-resistentes (MDR) (6,7,18,19) No obstante también se han descrito otros microorganismos como Escherichia coli y la Candida albicans.(1,8,14,18,20)

La identificación de los factores asociados a la neutropenia febril es crucial para mejorar la prevención y el manejo de esta complicación en pacientes oncológicos. El propósito de este estudio es evaluar factores asociados a neutropenia febril en pacientes con cáncer que desarrollaron sepsis.

MÉTODO

Diseño del estudio: Este estudio se apegó a las normas de presentación de informes de estudios observacionales en epidemiología STROBE para investigaciones observacionales. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, transversal, analítico en el hospital de especialidades SOLCA en Guayaquil, Ecuador, en el período de 2023 – 2024

Participantes: La población de estudio incluyó a pacientes oncológicos bajo quimioterapia hospitalizados con diagnóstico de sepsis bacteriana confirmada por cultivo y perfil microbiológico de la muestra. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años, con patologías neoplásicas sólidas y líquidas, bajo tratamiento con quimioterapia, con diagnóstico definitivo de sepsis posterior al inicio de tratamiento con quimioterapia, pacientes con cultivo positivo para bacterias de una muestra reportado por el área de microbiología de la unidad de salud y presencia de perfil microbiológico. En cuanto a los criterios de exclusión, se encontraron pacientes con antecedentes de sepsis por otras causas, pacientes con infecciones recurrentes previo al inicio de tratamiento quimioterapéutico, pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Las variables de interés se plantearon en forma categórica nominal y cuantitativas discretas dentro de las cuales constaron; el tipo de cáncer diagnosticado por el área de histopatología, tipo de tratamiento quimioterapéutico, número de ciclos de quimioterapia registradas en el centro de salud, diagnóstico de neutropenia febril (si/no) según criterios de diagnóstico, y variables reportadas en las historias clínicas por parte del servicio de microbiología e infectología; sitio de inicio de infección, tipo de muestra para cultivo, el tipo de microorganismo aislado en el cultivo, tinción de gran, resistencia antimicrobiana (si/no) tipo de antibiótico, fallecido (si/no). Para mitigar posibles sesgos de información se tomaron los datos y luego se revisaron por parte de los dos investigadores en momentos diferentes. Se incluyeron los reportes de las historias clínicas de ingreso y evolución de cada paciente, desde el momento del diagnóstico de sepsis, hasta el momento del alta o fallecimiento. Del mismo modo, se recabaron los resultados presentados por el área de microbiología. Adicionalmente, los minuciosos criterios de inclusión y de exclusión ayudaron a disminuir los sesgos de selección.

Se recopiló una base de datos de 200 pacientes en el período de 2022 -2023 con el CIE10 A40, A41, A42 entregada por el área de Docencia del Hospital de SOLCA. Posteriormente, se realizó el cálculo de tamaño de la muestra para una población finita, con un nivel de confianza Z del 95%, un valor de probabilidad de ocurrencia de evento P del 50% y un error e de estimación máximo del 5%, lo cual nos dio como resultado un tamaño de la muestra=131 pacientes.

Análisis estadístico:

Se analizaron variables paramétricas y no paramétricas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para asegurar un apropiado análisis de datos. Se realizaron análisis de estadística descriptiva para delimitar las características epidemiológicas de nuestra población de estudio; utilizando el cálculo de media aritmética como prueba de centralidad y desviación estándar para el análisis de dispersión. Además, se calculó la frecuencia y porcentaje relativo para las variables no paramétricas.

Se realizaron pruebas de correlación de Chi-Cuadrado y prueba exacta de Fisher para correlacionar las variables tipo de cáncer y presencia de neutropenia febril, neutropenia febril y tipo de bacteria según tinción de Gram, neutropenia febril y sitio de infección. Se calculó el Odds Ratio para determinar la probabilidad de ocurrencia de muerte por neutropenia febril. Se utilizó el test de U-Mann Whitney para identificar la existencia de diferencias en el número de ciclos de quimioterapia en pacientes con y sin neutropenia.

Todos los análisis se consideraron estadísticamente significativos con un P- valor <0.05 e intervalos de confianza al 95% para proporcionar una estimación de la precisión y fiabilidad de resultados obtenidos. Todos los análisis se llevaron a cabo mediante el programa IBM SPSS (versión 25.0, IBM corp).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tabla 1. *Características demográficas*

Sexo	Frecuencia (%)	Edad media (ds)	Neutropenia Febril	Fallecidos	Ciclos de Quimioterapia
masculino	51 (36.7%)	51.9 (±22.72)	40 (78.4%)	23 (48.9%)	6.27 (±2.28)
femenino	88 (63.3%)	52.31(±19.66)	73 (83.0%)	51 (55.4%)	6.65 (±2.67)

De los 139 participantes del estudio, 88 (63.3%) era de sexo femenino, de este grupo la edad media fue ligeramente superior al sexo masculino con valores de 52.31 (±19.66) y 51.9 (±22.72) respectivamente. Con respecto a los ciclos de quimioterapia, en promedio ambos sexos presentaron una media de 6 ciclos. Además, se registraron 51 pacientes fallecidos femeninos y 23 masculinos. Dentro de los pacientes con neutropenia febril, 73 (83%) eran pacientes femeninas. Tabla 1.

Tabla 2. *Relación entre el tipo de cáncer y la neutropenia febril*

TIPO DE CÁNCER	NEUTROPENIA FEBRIL		Total
	NO	SI	
TUMOR DE MAMA	4 15.40%	19 16.80%	23 16.50%
TUMOR DE COLON	4 15.40%	38 33.60%	42 30.20%
TUMOR HEPÁTICO	3 11.50%	12 10.60%	15 10.80%
LINFOMA NO HODGKIN	2 7.70%	9 8.00%	11 7.90%
LEUCEMIAS	3 11.50%	14 12.40%	17 12.20%

TUMOR DE TEJIDO CONJUNTIVO	3 11.50%	9 8.00%	12 8.60%
TUMOR DE ÚTERO	5 19.20%	7 6.20%	12 8.60%
TUMOR DE ENDOCÉRVIX	2 7.70%	5 4.40%	7 5.00%
Total	26 100.00%	113 100.00%	139 100.00%
Prueba exacta de Fisher	7.649 (P=0.44)	V de Cramer	0.229

Al explorar la relación entre el tipo de cáncer diagnosticado por patología y la presencia de neutropenia febril, los tumores malignos de colon representaron el 33.6% (n=38) de todos los casos, seguido de los tumores de mama 16.5% (n=18), Leucemias 12.4% (n=14) y los menos frecuentes fueron los tumores de endocervix 4.4% (n=5). Sin embargo, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de cáncer y la presencia de neutropenia febril; Prueba exacta de Fisher = 7.65 P=0.44 V de Cramer= 0.23. **Tabla 2.**

Tabla 3. *Relación entre la neutropenia febril y el tipo de bacteria según clasificación por tinción de gram*

NEUTROPENIA FEBRIL	TINCIÓN GRAM		Total
	Gram positivo n(%)	Gram negativo n(%)	
NO	13 26.50%	16 17.80%	29 20.90%
SI	36 73.50%	74 82.20%	110 79.10%
Total	49 100.00%	90 100.00%	139 100.00%
Pruebas de chi-cuadrado	1.472 (P=0.22)	V de Cramer	0.11

Se observó que, de los pacientes que reportaron cultivos con bacterias Gram positivo, el 73.5% presentaron neutropenia febril y de las bacterias Gram negativas el 82.2% presentaron neutropenia febril; sin embargo, no se observó una asociación estadísticamente significativa (Prueba de Chi2 Cuadrado= 1.47 P=0.22 V de Cramer= 0.11). **Tabla 3.**

Tabla 4. *Relación entre el sitio de infección y la presencia de neutropenia febril.*

SITIO DE INFECCIÓN	NEUTROPENIA FEBRIL		Total
	NO	SI	
MAMA	3 11.50%	11 9.70%	14 10.10%
INFECCIÓN DE CÉRVIX	5 19.20%	12 10.60%	17 12.20%
COLÓN	5 19.20%	27 23.90%	32 23.00%
CAVIDAD ABDOMINAL	6 23.10%	28 24.80%	34 24.50%
VÍAS URINARIAS	0 0.00%	5 4.40%	5 3.60%
ASOCIADO A CATÉTER	4 15.40%	19 16.80%	23 16.50%
PIEL Y ANEXOS	3 11.50%	11 9.70%	14 10.10%
Total	26 100.00%	113 100.00%	139 100.00%
Prueba exacta de Fisher	2.561 (P= 0.88)	V de Cramer	0.142

Con respecto a la neutropenia febril, las infecciones de la cavidad abdominal fueron el sitio de infección más asociado, contribuyendo con el 24.8% de los casos, (n=23.9),

seguido del tumor maligno de colon y las infecciones asociadas a catéter. Por otro lado, el sitio de infección menos frecuente registrado fueron las infecciones de vías urinarias, contribuyendo solo con el 4.40% de los casos (n=5). **Tabla 4**

Tabla 5. *Relación y estimación de riesgo de muerte por presencia de leucopenia febril.*

LEUCOPENIA FEBRIL	FALLECIDOS		Total
	No	Si	
NO	22 33.80%	4 5.40%	26 18.70%
SI	43 66.20%	70 94.60%	113 81.30%
Total	65 100.00%	74 100.00%	139 100.00%
Chi-cuadrado de Pearson	18.407 (P=0.00)	V de Cramer	0.36
Estimación de riesgo	8.953	IC95%=[2.889 , 27.745]	

Posteriormente, se identificaron a los pacientes fallecidos por leucopenia febril, recabándose 70 casos (94.6%) de los pacientes, obteniéndose una asociación con moderada significancia estadística $\chi^2 = 18.41$ $P < 0.001$ $V = 0.36$. Finalmente, se observó que aquellos pacientes que presentaban neutropenia febril tenían un riesgo 8.9 veces mayor de fallecer IC95% [2.889, 27.745] frente a quienes no padecen este síndrome.

Tabla 5

Tabla 6. *Diferencias en la cantidad de ciclos de quimioterapia entre pacientes con y sin neutropenia febril.*

Ciclos De Quimio	NEUTROPENIA FEBRIL		Rango promedio	Suma de rangos
	NO	SI		
	29	110	25.47	738.5
			81.74	8991.5
U de Mann-Whitney	303.5	P<0.001		

Por otro lado, se observó que aquellos pacientes con leucopenia febril habían recibido más ciclos de quimioterapia en comparación con lo que no padecieron este síndrome, esta diferencia se encontró estadísticamente significativa al aplicar la prueba U- de Mann-Whitney= 303.5 $P < 0.001$. **Tabla 6**

Discusión

Nuestro trabajo evaluó factores asociados a neutropenia febril post quimioterapia en una población hispana de 139 participantes con predominio del sexo femenino y una edad media de 51.9 para el género masculino y 52.3 en el género femenino. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre neutropenia febril y el tipo de cáncer, así como al sitio de inicio de infección. Sin embargo, sí se observó un mayor riesgo de fallecer entre quienes presentaron este síndrome. Y una mayor incidencia de neutropenia entre quienes tenían mayor número de quimioterapias.

En cuanto a las limitaciones principales, se encuentra el tamaño de la muestra de estudio que podría afectar a la potencia estadística de los resultados. Además, el carácter retrospectivo de la información limita la disponibilidad de datos a detalle o la omisión de información valiosa. Sin embargo, para ello se utilizó una metodología basada en una selección aleatoria de datos y un ajuste de tamaño de la muestra adecuado con alfa del 5% que permitió encontrar resultados transparentes y confiables.

Nuestro estudio presentó un predominio de sexo femenino en la población general, similar al estudio realizado por Safari L et al. quienes encontraron un predominio de del sexo femenino en la población general de su estudio, con una prevalencia del 76.1%. (21) Por otro lado, solo se observó una prevalencia de neutropenia febril del 38.1% mucho menor al 81.3% reportado en nuestra investigación. (21) En cuanto al sexo más prevalente dentro de los pacientes con neutropenia febril, nuestra muestra de 113 pacientes presentó mayor cantidad de casos femeninos 83%, constatando con el estudio realizado por

Joudeh Nagham et al. quienes observaron una proporción de predominio masculino 65% en una muestra de 150 participantes. (22)

El cáncer de colon (30.2%) y de mama (16.5%) se postularon como los más prevalentes, situación similar al estudio de Safari Let al. quienes obtuvieron la prevalencia más alta en cáncer de mama con un 36.2% y cáncer gastrointestinal en el 20.2% de su población de estudio en Tanzania (21). Por otro lado, en el estudio de Joudeh Nagham et al. El cáncer hematológico fue el más prevalente 84.7% contrastando con un 12.4% registrado en nuestra población, a pesar de que ambos estudios fueron llevados a cabo en poblaciones provenientes de países en vías de desarrollo. (22) Del mismo modo, Makhani SS et al evaluaron de forma retrospectiva 188.965 reportes de base de datos del sistema de salud privado de estados unidos NIS (National inpatient sample) encontrando a los cánceres de tipo hematológicos como los más prevalentes, 59.4% en los pacientes con neutropenia febril, sin embargo, al igual que en nuestra investigación, el cáncer de mama se situó en el segundo lugar en frecuencia. (23) Aunque no se obtuvo en nuestra muestra de estudio una asociación significativa entre el tipo de cáncer y el desarrollo de neutropenia febril, sí se observó que los pacientes con neutropenia febril tenían mayor número de ciclos de quimioterapia.

En nuestro estudio, las infecciones de la cavidad abdominal, fueron el lugar de origen más frecuente de infecciones, seguido del colon e infección asociada a catéter. En cuanto a los cultivos positivos, en nuestro estudio se observó una mayor cantidad de cultivos Gram negativos (82.2%) entre los pacientes que presentaron neutropenia febril, contrastando con el predominio Gram positivo (68%) registrado por Joudeh Nagham et al en su estudio. (22) Sin embargo, la investigación realizada por Çeken Sabahat et al. se describió una mayor proporción de casos Gram negativos, 68% al igual que nuestro estudio. (24) No obstante, en esta investigación no se presentó una asociación significativa entre el tipo de cultivo y el desenlace de neutropenia febril, así como del sitio de origen de infección y neutropenia febril.

La mortalidad en el subgrupo que desarrolló neutropenia febril fue de 94.6% , mucho mayor a la reportada por Aagaard Theis et al. con un 55.9%. (25) Además, en nuestro estudio se observó una probabilidad de ocurrencia de 8.9 veces más alta de fallecer en pacientes con neutropenia febril.

CONCLUSIONES

En conclusión, este estudio evaluó los factores asociados a la neutropenia febril en pacientes con diversos tipos de cáncer que desarrollaron sepsis. Se observó que la mayoría de los participantes eran mujeres, quienes también presentaron una mayor incidencia de neutropenia febril y mortalidad en comparación con los hombres. Los tumores malignos de colon fueron los más comunes, seguidos por los tumores de mama y leucemias, sin encontrarse una asociación significativa entre el tipo de cáncer y la presencia de neutropenia febril. Aunque una alta proporción de bacterias Gram positivas y Gram negativas se asoció con neutropenia febril, esta relación no fue estadísticamente significativa. Las infecciones de la cavidad abdominal, constituyeron la causa más frecuente de neutropenia febril, y las infecciones urinarias fueron las menos comunes. La mortalidad en pacientes con leucopenia febril fue alarmantemente alta, con un riesgo significativamente mayor de fallecer en comparación con aquellos sin este síndrome. Además, los pacientes con neutropenia febril recibieron un mayor número de ciclos de quimioterapia, lo cual también fue estadísticamente significativo.

Se recomienda para mejorar la validez externa y la comprensión de los factores asociados a la neutropenia febril en pacientes con cáncer y sepsis realizar estudios prospectivos de cohorte con el fin de minimizar los sesgos de recuerdo y maximizar la veracidad en la recolección de datos. Incluir una muestra diversificada en términos de género, tipo de cáncer y localización geográfica para aumentar la representatividad y generalización de los resultados, llevar a cabo un análisis exhaustivo de posibles factores confusores para entender mejor las relaciones entre las variables estudiadas, examinar la efectividad de diferentes intervenciones y estrategias de manejo para prevenir y tratar la neutropenia febril en distintos subgrupos de pacientes, y finalmente, implementar estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar los desenlaces a lo largo del tiempo y comprender mejor las consecuencias a largo plazo de la neutropenia febril en pacientes con cáncer.

REFERENCIAS

1. Carvajal Aballe M, Aguirrechu Caballero I. Sepsis en pacientes con tumores sólidos en quimioterapia. *Cienc Salud*. 2020;4(3):53-61. DOI: 10.22206/cysa.2020.v4i3.pp53-61
2. Jiménez Santos EM. Valor diagnóstico y pronóstico de nuevos biomarcadores de infección en pacientes oncológicos con neutropenia febril postquimioterapia. 2019. Disponible en: <https://repositorio.ucam.edu/handle/10952/3976>

3. Pérez-Heras Í, Raynero-Mellado RC, Díaz-Merchán R, Domínguez-Pinilla N. Neutropenia febril posquimioterapia. Estancia hospitalaria y experiencia en nuestro medio. *An Pediatr*. 1 de marzo de 2020;92(3):141-6. DOI: 10.1016/j.anpedi.2019.05.008
4. Katzung & Trevor's Pharmacology: Examination & Board Review, 13e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical. Disponible en: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=3058>
5. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-S1665920116300517>
6. Barroso Sánchez G, Quintero Sierra Y, Rivas Cruz YC, Barroso Sánchez G, Quintero Sierra Y, Rivas Cruz YC. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en el paciente oncohematológico. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*. diciembre de 2020;36(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-02892020000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Poveda CS, Caamaño CC, Coloma EC, Rodríguez AP, Ramírez NC. Prevalencia de gérmenes con multirresistencia antibiótica en bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes oncológicos hospitalizados: Un estudio de centro único. *Oncol Ecuad*. 6 de agosto de 2022;32(2):157-68. DOI:10.33821/631
8. Thowinson-Hernández MC, Hernández-Martínez A, Thowinson-Hernández MC, Hernández-Martínez A. Neutropenia febril inducida por quimioterapia e infecciones asociadas: una revisión de la literatura. *Gac Mex Oncol*. diciembre de 2019;18(4):328-33.
9. Limberger LM, Filho JAB. Neutropenia febril em pacientes oncológicos: uma revisão de literatura. *Res Soc Dev*. 12 de febrero de 2023;12(2):e27812240347-e27812240347. DOI:10.33448/rsd-v12i2.40347
10. Neutropenia febril en pacientes oncológicos pediátricos | RECIAMUC. Disponible en: <https://reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/601>
11. Arroyave-Peña T, Puerta-Rojas OD, Beltrán-Benavidez RE, Salgado-Gómez TM, Ramírez-Cadavid DC, Arroyave-Ávila D, et al. Características de los pacientes adultos con neutropenia febril en un hospital universitario (Medellín, 2012-2016). *Med UPB*. 2019;38(2):108-13. DOI:10.18566/medupb.v38n2.a02

12. Liu MA, Bakow BR, Hsu TC, Chen JY, Su KY, Asiedu EK, et al. Temporal Trends in Sepsis Incidence and Mortality in Patients With Cancer in the US Population. *Am J Crit Care*. 1 de julio de 2021;30(4):e71-9. DOI:10.4037/ajcc2021632
13. Van de Louw A, Cohrs A, Leslie D. Incidence of sepsis and associated mortality within the first year after cancer diagnosis in middle aged adults: A US population based study. *PLoS ONE*. 28 de diciembre de 2020;15(12):e0243449. DOI:10.1371/journal.pone.0243449
14. Aranda Pérez M. Características epidemiológicas de pacientes oncológicos sépticos ingresados en el hospital Son Llätzer. Registro PIMIS. 10 de noviembre de 2022 ; Disponible en: <http://dspace.uib.es/xmlui/handle/11201/159891>
15. Cataño-Toro D, Marín-Medina DS, Rivera J, Martínez JW, Sánchez-Duque JA, Martínez-Muñoz M, et al. Neutropenia febril asociada a quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas de un centro de referencia en Colombia: características clínicas y desenlaces. *Rev Salud Uninorte*. agosto de 2019;35(2):205-20. DOI: 10.14482/sun.35.2.616.15
16. Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, Santos SS, Azevedo LCP, Brunialti MKC. Sepsis: evolving concepts and challenges. *Braz J Med Biol Res*. 15 de abril de 2019;52(4):e8595. DOI:10.1590/1414-431X20198595
17. Kochanek M, Schalk E, von Bergwelt-Baildon M, Beutel G, Buchheidt D, Hentrich M, et al. Management of sepsis in neutropenic cancer patients: 2018 guidelines from the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) and Intensive Care Working Party (iCHOP) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. mayo de 2019;98(5):1051-69. DOI:10.1007/s00277-019-03622-0.
18. Velázquez-Acosta C, Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P. Cepas E-ESKAPE multidrogorresistentes aisladas en hemocultivos de pacientes con cáncer. *Salud Pública México*. abril de 2018;60:151-7. DOI:10.21149/8767
19. Gudiol C, Albasanz-Puig A, Cuervo G, Carratalà J. Understanding and Managing Sepsis in Patients With Cancer in the Era of Antimicrobial Resistance. *Front Med*. 31 de marzo de 2021;8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2021.636547/full>

20. Bhat S, Muthunatarajan S, Mulki SS, Archana Bhat K, Kotian KH. Bacterial Infection among Cancer Patients: Analysis of Isolates and Antibiotic Sensitivity Pattern. *Int J Microbiol.* 2021;2021(1). DOI:8883700.
21. Safari LC, Mloka D, Minzi O, Dharsee NJ, Reuben R. Prevalence of blood stream infections and associated factors among febrile neutropenic cancer patients on chemotherapy at Ocean Road Cancer Institute, Tanzania. *Infect Agent Cancer.* 20 de septiembre de 2023;18(1):52. DOI:10.1186/s13027-023-00533-8
22. Joudeh N, Sawafta E, Abu Taha A, Hamed Allah M, Amer R, Odeh RY, et al. Epidemiology and source of infection in cancer patients with febrile neutropenia: an experience from a developing country. *BMC Infect Dis.* 22 de febrero de 2023;23(1):106. DOI: 10.1186/s12879-023-08058-6.
23. Makhani SS, Abro C, Ketineni S, Zhu X, Prakash V, Agarwal I, et al. Inpatient Burden and Clinical Outcomes of Febrile Neutropenia in Cancer Patients: A National Inpatient Sample Database Analysis. *Blood.* 15 de noviembre de 2022;140(Supplement 1):5154-5. DOI:10.1182/blood-2022-165527
24. Ceken S, Gedik H, Iskender G, Demirelli M, Mert D, Toros GY, et al. Evaluation of Risk Factors for Mortality in Febrile Neutropenia. *J Infect Dev Ctries.* 31 de agosto de 2020;14(08):886-92. DOI:doi.org/10.3855/jidc.12520
25. Aagaard T, Reekie J, Jørgensen M, Roen A, Daugaard G, Specht L, et al. Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in patients with cancer. *Cancer Med.* 2020;9(9):3033-42. DOI:10.1002/cam4.2955