

Criterios de Alto Riesgo en Neutropenia Febril de Niños con Leucemia Aguda Linfoblástica.

Homero Rendón-García*

Gilberto Covarrubias-Espinoza**

Berenice Noriega-Acuña***

RESUMEN

Introducción: La Neutropenia Febril en los pacientes oncológicos es reconocida como una de las complicaciones más importantes de la quimioterapia en términos de morbi-mortalidad, siendo las infecciones la principal consecuencia de ella. **Objetivo:** determinar la asociación entre infecciones con los factores de alto riesgo en neutropenia severa ($\text{CNT} < 1,000 \text{ cel/mm}^3$) con fiebre en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL).

Metodología: Estudio transversal; del Área de Oncología, en el período 2000 – 2009 en pacientes con diagnóstico de LAL que ingresaron con criterios de alto riesgo de neutropenia con fiebre, variables clínicas y factores de riesgo en neutropenia febril fueron analizadas por medio de medidas de tendencia central y prueba de Chi-cuadrada. Análisis dicotómico por regresión logística evaluó razón de momios, en el programa NCSS 0.7. Valores de $p < 0.05$ fueron consideradas significativas para la prueba estadística. El proyecto fue avalado por el Comité de ética de la institución en que se realizó.

Resultados: Se revisaron 84 pacientes de los cuales 44(53%) son de sexo masculino. La principal comorbilidad infecciosa, fue relacionada a los procesos respiratorios y el choque séptico en 38%. Comorbilidad infecciosa severa se presentó en 61 (72%) sujetos. Neutropenia grado III se registró en 55 (65.50%) casos, similar a la duración de la neutropenia > 5 días. El análisis de regresión logística demostró significancia para neutropenia > 5 días en casos con comorbilidad severa (RM 0.14), leucemia en recaída con una (RM 24.10).

Conclusiones: En la leucemia aguda Linfoblástica con infección severa y neutropenia de alto riesgo, deben evaluarse los criterios de neutropenia para mejor control de la comorbilidad infecciosa.

Palabras Clave: Leucemia Linfoblástica Aguda, Infección, Neutropenia Febril de Alto Riesgo.

ABSTRACT

Background: Febrile neutropenia in cancer patients is recognized as one of the most important complications of chemotherapy in terms of morbidity and mortality, infections being the main consequence of it. **Objective:** To determine the association of infectious with high risk factors for severe neutropenia ($\text{CNT} < 1,000 \text{ cells/mm}^3$) with fever in patients

* Oncólogo Pediatra. Adscrito Hospital Infantil de Sonora.

** Oncólogo Pediatra. Jefe de Hospital Infantil de Sonora.

*** Oncóloga Pediatra.

Correspondencia: Dr. Homero Rendón García. Oncólogo Pediatra Hospital Infantil del Estado de Sonora. Reforma 355 Norte, Col Ley 57, Hermosillo Sonora. CP: 83100. Mail: homero_rendon@yahoo.com.mx

with acute lymphoblastic leukemia.

Methods: Transversal study in patients with LAL admitted with high-risk criteria of neutropenia with fever, clinical variables and risk factors were analyzed in febrile neutropenia with Chi-square test. Dichotomous analysis by logistic regression odds ratios was evaluated in the program NCSS 0.7. $P < 0.05$ values were considered significant for statistical test. The project was endorsed by the Ethics Committee of the institution in which they are performed.

Results: We reviewed 84 patients of whom 44 (53%) were male. The main infectious comorbidity was related to respiratory processes and septic shock in 38%. Severe infectious comorbidity occurred in 61 (72%) subjects. Grade III Neutropenia occurred in 55 (65.50%) cases, similar than duration of neutropenia > 5 days. The logistic regression analysis showed significance for neutropenia > 5 days in cases with severe comorbidity (OR 0.14), and leukemia in relapse (RM 24.10).

Conclusions: In acute lymphoblastic leukemia with severe infection and neutropenia at high risk should be assessed neutropenia judgment for better control of infectious comorbidity.

Key Words: Acute lymphoblastic leukemia, Infection, Febrile Neutropenia high risk.

INTRODUCCIÓN

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es el padecimiento oncológico más tratado en la oncología pediátrica, su compromiso en la médula ósea y tratamiento con quimioterapia intensiva, someten a un riesgo de infección. La neutropenia febril es una complicación por la administración de quimioterapia; neutrófilos absolutos (CNT) con valores $< 1,000$ cel/mm³, incrementan el riesgo de infección; CNT inferior a 500 cel/mm³, acentúan apresuradamente el riesgo de infección bacteriana y fúngica. El status de neutropenia febril en el paciente con leucemia es multifactorial, la enfermedad de base, la quimioterapia empleada en su tratamiento, el conteo de neutrófilos absolutos post-quimioterapia, la duración de la neutropenia, alteraciones en el sistema inmune innato y adquirido; son factores que participan en el riesgo de infecciones severas o recurrentes. El pediatra u oncólogo clínico que atiende a niños con LAL por neutropenia con fiebre, se enfrenta con frecuencia a un bajo aislamiento antimicrobiano en cultivos, que dificulta el tratamiento empírico antimicrobiano de amplio espectro inicial; por esto, se recomienda considerar los criterios de bajo y alto riesgo de neutropenia para iniciar rápidamente tratamiento empírico, los cuales son diferentes para pacientes con neoplasias hematológicas y tumores sólidos¹.

El presente estudio busca determinar la asociación existente entre la infección con factores de alto riesgo en neutropenia severa (CNT $< 1,000$ cel/mm³) con fiebre en pacientes con LAL.

MATERIAL Y METODOS

Estudio transversal en el que se incluyeron 84 casos con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica con neutropenia febril, que ingresaron durante el período

de 2000 - 2009 al área de Oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) Se incluyeron sujetos clasificados con neutropenia febril de alto riesgo (Leucemias agudas en fase de inducción, Leucemia en recaída, Neutropenia grado III y IV, Neutropenia > 5 días, edad menor de 1 año, datos de respuesta inflamatoria sistémica)². Se analizaron en base de datos variables clínicas, parámetros de laboratorio, tratamiento, datos de respuesta inflamatoria sistémica, proceso infeccioso y cultivos. El análisis estadístico fue evaluado por una prueba de Chi-cuadrada para variables categóricas. En el caso y variables continuas se determinó la media y su desviación estándar. Análisis dicotómico de factores de riesgo significativos por prueba de regresión logística se realizó para evaluar su razón de momios. Finalmente el análisis del estudio se realizó en el programa NCSS 0.7. Valores de $p < 0.05$ fueron consideradas como significativas para la prueba estadística. El proyecto fue avalado por el comité de ética de la institución en que se realizó.

RESULTADOS

El Cuadro 1 muestra las características clínicas de 84 sujetos de este estudio, de los cuales 44 (53%) pertenecían al sexo masculino y 40 (47%) femenino, con una $p = 0.6625$. El grupo de edad más afectado fue el menor de 5 años, con 38 (45%) sujetos, en segundo lugar la edad 6 a 10 años con 24 sujetos (29%) y en el grupo de adolescentes mayores a 11 años con 22 (26%) sujetos $p = 0.0662$. La principal comorbilidad infecciosa reportada consecuencia de la neutropenia febril, fueron los procesos respiratorios y el choque séptico en 38%. Al clasificar la comorbilidad infecciosa en leve y severa según la presencia de respuesta inflamatoria sistémica, 61 (72%) sujetos tuvieron comorbilidad severa. El tiempo post-quimioterapia mayor a 6 días, fueron los más afectados en

un 82% de los sujetos. El tratamiento intensivo con quimioterapia, favoreció la neutropenia febril en un 63%. Al momento de la hospitalización, 73 (87%) sujetos tenían menos de 3 días con fiebre, un 13% restante presento más de 4 días con fiebre previos a su ingreso. La mitad de los casos registraron fiebre persistente 43 (51.19%) y un 73% presentaron datos de respuesta inflamatoria sistémica, manifestados con taquicardia, taquipnea (23 sujetos) e hipotensión en 17 casos. (Datos no mostrados.) En cuanto al tiempo de neutropenia se registró el grado II en 55 (65.50%) casos un 28.50% pacientes tuvieron el grado severo. Neutropenia mayor de 5 días tuvieron 55 (65.50%) casos todos las variables mostraron significancia estadística entre los grupos, Cuadro 1.

Cuadro 1.- Características Clínicas de Pacientes con LAL y Neutropenia Febril de Alto Riesgo HIES 2010.

	Sujetos		
	N	(%)	P
Sexo			
Masculino	44	53.00	0.6625
Femenino	40	47.00	
Edad			
< 5 años	38	45.00	0.0662
6-10 años	24	29.00	
> 11 años	22	26.00	
Comorbilidad			
Leve	23	28.00	0.0003
Severa	61	72.00	
Tiempo Postquimioterapia			
> 6 días	69	82.00	0.0001
< 6 días	14	17.00	
Radioterapia	1	1.00	
Fase de Tratamiento Quimioterapéutico			
Intensivo	53	63.00	0.0001
No intensivo	33	37.00	
Días Previos con Fiebre			
< 3 días	73	87.00	0.0001
> 4 días	11	13.00	
Fiebre			
> 38.3 grados	75	89.00	0.0001
38 grados > de 1 hora	9	11.00	
Grado de Neutropenia			
< 500	55	65.50	0.0001
< 100	24	28.50	
501 - 1000	5	6.00	
Duración de Neutropenia			
> 5 días	55	65.50	0.0045
< 5 días	29	34.50	

1/Basado en una prueba de Chi2 para diferencia de proporciones.
 Leve: Infección sin respuesta inflamatoria sistémica.
 Severa: Infección con respuesta inflamatoria sistémica.
 LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica.

Los principales diagnósticos infecciosos reportados como causa de la neutropenia febril fueron la neumonía con 32 (38%), choque séptico en 10 (11.9%), septicemia y mucositis en 9 (10.71%), celulitis en 8 (9.52%) sujetos, localizada en extremidades (46%), cara (20%),

región perianal (20%) y sitio de portacath (13.3%), otras infecciones se muestran en el Cuadro 2.

Reactantes de fase aguda no fueron solicitados en forma rutinaria. El inicio de tratamiento en estos pacientes se hizo con ceftriaxona en 65 (77%) sujetos, ceftriaxona/amikacina en 17 (20%) sujetos y en 2 (3%) casos se dio triple esquema de antibiótico $p=0.0001$. En 14 sujetos (17%) se utilizó antimicóticos, se realizó cambio de antibiótico en un 65.50% y se requirió más de 7 días de antibiótico en una proporción similar. El factor estimulante de colonias de granulocitos (filgrastim) para la neutropenia se utilizó en un 64%, Cuadro 3.

Cuadro 2.- Comorbilidad en Pacientes con LAL y Neutropenia Febril de Alto Riesgo. HIES 2010.

Variables	Sujetos		
	N	(%)	P
Neumonía	32	38	0.0034
Choque Séptico	10	11.9	
Mucositis	9	10.71	
Septicemia	9	10.71	
Celulitis*	8	9.52	
Gastroenteritis	6	7.14	
Sepsis	4	4.76	
Colitis Neutropénica	4	4.76	
Infección de Vías Urinarias	2	2.38	

1/Basado en una prueba de Chi2 para diferencia de proporciones.
 LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica.
 Extremidades, Cara, Región Perianal y Portacath*.

Cuadro 3.- Principales Antibióticos Utilizados en Pacientes con LAL con Neutropenia Febril. HIES 2010.

Variables	Sujetos		
	N	(%)	P
Tratamiento de Inicio			
Ceftriaxona	65	77.00	0.001
Ceftriaxona + amikacina	17	20.00	
Triple Esquema	2	3.00	
Días de antibiótico			
< 5 días	29	35.00	0.001
> 7 días	55	65.00	
Terapia con Antimicótico			
No	70	83.00	0.001
Si	14	17.00	
Días de Antimicótico			
< 5 días	5	6.00	0.001
> 6 días	8	9.50	
Ninguno	71	84.50	
Filgrastim*			
Si	54	64.00	0.0088
No	30	36.00	
Cambio de Antibiótico			
Si	55	65.50	0.001
No	29	34.50	

1/Basado en una prueba de Chi2 para diferencia de proporciones.
 LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica.
 Factor estimulante de colonias*.

Se encontró 13% de hemocultivos positivos principalmente para Estafilococo, Estreptococo, E. Coli; y 5% de urocultivos positivos a Pseudomona, E. coli, Klebsiella y Cándida Albicans, (Datos no Mostrados).

El análisis de regresión logística ajustado por neutropenia en niños con leucemia aguda linfoblástica demostró significancia para neutropenia >7 días en casos con comorbilidad severa una razón de momios de RM=0.14 (infección con respuesta inflamatoria sistémica), tratamiento intensivo RM=0.31; en este análisis, los días post-quimioterapia RM=2.15 y la presencia de leucemia en recaída determino una RM 2.29 no significativa.

Considerando ajuste por el grado de neutropenia se observó modificación de su efecto principalmente en el estatus de leucemia en recaída con una RM=24.10, tratamiento intensivo determino una RM=0.02 y el uso de filgastrim una RM=0.07 todos significativos, Cuadro 4.

El Cuadro 5 muestra el análisis de regresión por comorbilidad severa, en este se evaluaron los parámetros infecciosos diagnosticados en el Cuadro 2; encontrando la infección perianal con una RM= 120, con menor poder de predicción reportamos la respuesta inflamatoria sistémica, prolongación de la neutropenia e infección pulmonar con RM de 0.17, 0.14 y 0.06 respectivamente todos con $p < 0.002$.

Cuadro 4.- Análisis de Criterios de Alto Riesgo en Sujetos con LAL y Neutropenia. HIES 2010.

Criterios Alto Riesgo	Coefficiente de Regresión Logística	Razón de Momios (OR Ajustada)	P
Neutropenia > 7 días			
Intersección	0.9947	----	
Comorbilidad Severa (No=1, Si=2)	-1.7739	0.16	0.00
Tratamiento Intensivo (No=1, Si=2)	-1.1363	0.32	0.05
Días Post-quimioterapia (1=>6 días, 2=<6 días)	0.7655	2.15	0.36
Leucemia en Recaída (No=1, Si=2)	0.8361	2.30	0.14
Neutropenia Severa			
Intersección	1.2183	----	
Leucemia en Recaída (No=1, Si=2)	3.1824	24.10	0.02
Tratamiento Intensivo (No=1, Si=2)	-3.7835	0.02	0.01
Filgastrim (No=1, Si=2)	-2.6407	0.07	0.05

LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica.
Filgastrim: Factor estimulante de colonias.

DISCUSIÓN

Los factores de riesgo para neutropenia febril en forma habitual apoyan a la terapia empírica con

Cuadro 5.- Análisis de Comorbilidad Severa en Sujetos con LAL y Neutropenia. HIES 2010.

Variables	Coefficiente de Regresión Logística	Razón de Momios (OR Ajustada)	P
Comorbilidad Severa			
Intersección	3.58	----	
Infección Perianal (No=1, Si=2)	4.79	120.15	0.00
Respuesta Inflamatoria Sistémica (No=1, Si=2)	- 1.75	0.17	0.02
Neutropenia Prolongada (1=<5 días, 2=>5 días)	- 1.97	0.14	0.00
Infección Pulmonar (No=1, Si=2)	- 2.76	0.06	0.00

LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica.
Comorbilidad Severa: Presencia respuesta inflamatoria sistémica.

antibióticos utilizada en los pacientes con cáncer en tratamiento, en quienes se sospecha una infección bacteriana invasiva y evolucionan con neutropenia febril, causante de morbi-mortalidad aproximadamente en un 20% en el paciente oncológico que es tratado con quimioterapia intensiva. La principal comorbilidad en el paciente con cáncer con neutropenia febril, está relacionada a los procesos infecciosos, las bacterias conforman 85-90% de los patógenos asociados con fiebre en pacientes neutropénicos, esto justifica la terapia empírica con antibióticos, en pacientes que inician con fiebre³. Reportamos comorbilidad respiratoria baja (neumonía), choque séptico, septicemia, mucositis y celulitis fueron los más presentados. Registramos aislamiento microbiológico de gérmenes bajo, el tamaño de la muestra no permitió evaluar su riesgo, el aislamiento microbiológico, pareciera ser similar a lo reportado por Alexander con una incidencia global de bacteriemia de 12.5% y 22% en pacientes con alto riesgo⁴.

Es frecuente en la comorbilidad infecciosa, exista una baja frecuencia de aislamiento microbiológico, que desfavorece la terapia antimicrobiana específica; por esto, estudios han evaluado diversos factores de riesgo que permitan evaluar el riesgo de infección severa. Nuestros hallazgos permite observar pacientes con enfermedad maligna, en nadir máximo post-quimioterapia, fiebre >38.3C en (90%) de casos, con fase de quimioterapia intensiva en (60%) de casos, comorbilidad severa en un 72%, en su mayoría con neutropenia severa y neutropenia prolongada mayor a 5 días, factores determinados como alto riesgo.

Estos factores de riesgo incrementan de complicaciones cuando se van adicionando, uno con otro; en forma independiente cada uno puede explicar su importancia; por ejemplo, el diagnóstico de leucemia reconoce daño medular perse, esto dificulta la

recuperación hematológica después del uso de quimioterapia intensiva durante un proceso mórbido de infección; la persistencia de neutropenia prolongada mayor a 5 días y el grado de la misma, son factores importantes implicados en la mortalidad de los casos. Hughes y Porto Rondinelli han referido, niveles de neutrofilos $< 500 \text{ mm}^3$ en su grupo de alto riesgo tienen una predicción mayor (RM=50) para el desarrollo de complicaciones infecciosas severas y bacteriemias, demostrando también mayor mortalidad hasta en un 31 a 55%^{5,6,7}.

En este estudio evaluamos neutropenias severas en un 94% de los sujetos; el análisis multivariado de este estudio de los factores de riesgo en neutropenia con fiebre, por regresión logística, ajustado por el estatus de neutropenia prolongada > 5 días y grado de neutropenia, demostró una predicción mayor de riesgo de prolongar el status de neutropenia en la presencia de comorbilidad severa; así como, en casos que recibieron tratamiento intensivo con quimioterapia; esto fue también reportado por Roland cuando evaluaron quimioterapia intensiva demostró una RM=8.8 en conjunto con niveles de hemoglobina, cuenta de leucocitos y plaquetas, graduó un score que permite predecir el riesgo de un evento adverso en niños con neutropenia con fiebre⁸.

El tiempo de quimioterapia determinó una RM=2.16 no significativa; a este respecto, Talcott reportó una RM=3.16 significativa cuando fue evaluada en forma independiente, en un estudio donde agrupó en tres factores de riesgo que favorecen complicaciones según la condición de presentación de la neutropenia con fiebre aunque este estudio fue llevado a cabo en adultos, lo que impide extrapolarlo a este estudio en niños^{7,8}. El estatus de leucemia en recaída demostró una razón de momios elevada de RM=24 como condición de agravar el estado infeccioso de niños con neutropenia, Santolaya refirió este hecho al evaluar factores de riesgo asociados a infección bacteriana invasiva (IBI), demostró una RM=2.2 en infección invasiva demostrada; por lo tanto, consideran alto riesgo de IBI, en la presencia de neutropenia con fiebre, asociada a hipotensión o recaída de leucemia como únicos factores⁹.

El uso de filgrastim RM=0.07 (factor estimulante de colonias de granulocitos), tiene implicación en mejorar el grado de neutropenia, situación que reconoce una

reducción significativa en la duración media de la neutropenia de 6 a 3 días cuando es indicado lo cual, apoya su uso en este tipo de padecimientos¹⁰, Cuadro 3.

La comorbilidad severa definida en la presencia de respuesta inflamatoria sistémica (taquicardia, polipnea e hipotensión) en niños con LAL de alto riesgo con neutropenia y fiebre, determinó una razón de momios llamativa para la infección perianal de RM=120, sitio frecuente de infección de alta contaminación y daño en mucositis por quimioterapia, este proceso infeccioso fue clasificado como comorbilidad severa, otros factores relacionados a la comorbilidad severa fueron, la respuesta inflamatoria sistémica, la duración de la neutropenia e infección neumónica, estos factores ya han sido mencionados que favorecen el riesgo de una Infección Bacteriana Invasiva o evento adverso de complicaciones; otros procesos infecciosos expuestos en el Cuadro 2 fueron no significativas posiblemente por el tamaño de la muestra^{7,9}, Cuadro 5.

Estudios controlados consideran apropiado utilizar monoterapia con antibióticos de amplio espectro en neutropenia febril, esto disminuye toxicidad y en algunos casos costos comparado con regímenes multidrogas; sin embargo; 20–30% de los pacientes requieren ajuste en el esquema antibiótico¹². Al respecto el tratamiento con monoterapia se llevó a cabo con ceftriaxona (77%); que requirió un ajuste hasta en 65% de casos, lo que desfavorece al tratamiento empírico inicial, especulamos falla en el control infeccioso, a pesar de no encontrar relación significativa por regresión logística en el análisis del tratamiento con antibióticos; esto, pudiera estar en relación al cambio en microbiología como sucede países desarrollados, donde predominan infecciones por gram positivos por el uso de catéter venoso central y mucositis inducidas por las altas dosis de quimioterapia¹³. Por lo que hay que tomar en cuenta la recomendación de monoterapia con cefalosporinas de cuarta generación o carbapenems de estudios controlados^{15,16}.

CONCLUSION:

En los pacientes con leucemia aguda Linfoblástica que cursan con infección y neutropenia de alto riesgo, deberán evaluarse los criterios de neutropenia para un mejor control de la comorbilidad infecciosa.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Arnello M, Quintana J, Barraza P. Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile. Revista chilena infectología. 2007; 24(1): 27-32.
- 2.- Tello O, Rivera R. Morbimortalidad por infección en el niño con cáncer. Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de

Sonora. 2002; 19: 51-6.

- 3.- Hakim H, Flynn P, Knapp K. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *Journal Pediatric Hematology Oncology*. 2009; 31(9): 623-9.
- 4.- Alexander S, Wade K, Hibberd P, et al. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *Journal of Pediatric Hematology Oncology*. 2002; 24(1): 38-42.
- 5.- Hughes W, Armstrong D, Bodey G, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. 2002; 34: 730-51.
- 6.- Porto P, Braga K, De Camargo B. A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Journal Pediatric Hematology Oncology*. 2006; 28(10): 665-70.
- 7.- Talcott J, Siegel R, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. *Journal of Clinical Oncology*. 1992; 10(2): 316-22.
- 8.- Ammann R, Bodmer N, Hirt A, Niggli FK, Nadal D, Simon A, Ozsahin H, Kontny U, Kuhne T, Popovic M, Luthy A, and Aebi C. Predicting Adverse Events in Children With Fever and Chemotherapy-Induced Neutropenia: The Prospective Multicenter SPOG 2003 FN Study. 2010; 28(12): 2008-14.
- 9.- Santolaya AM, Alvarez A, Becker J, Cofré, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer neutropenia and fever. *Journal of clinical oncology*. 2001; 19(14): 3415-21.
- 10.- Portugal R, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients base on the area over the neutrophil curve. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(23): 3849-54.
- 11.- Ravaut A, Chevreau C, Cany L, et al; Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low-risk but not after high-risk neutropenic chemotherapy regimens: Results of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16(9): 2930-6.
- 12.- Dufort G. Guía para el tratamiento del paciente con neutropenia febril. *Archivos pediátricos de Uruguay*. 2009; 80(1): 37-41.
- 13.- Pizzo PA, Poplack D. Principles and practice of Pediatric Oncology. Fifth Edition. Lippincott Williams and Wilkins; Philadelphia, USA 2006: 1269-320.
- 14.- Contreras MR. Tesis Fiebre en el paciente oncológico. Hospital Infantil del Estado de Sonora. 2001.
- 15.- Freifeld AG, Walsh TT, Marshall DD, et al; Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: A randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *Journal of Clinical Oncology*. 1995; 13(1): 165-76.
- 16.- Mustafa MM, Carlson L Tkaczewski I, et al. Comparative study of cefepime versus ceftazidime in the empiric treatment of pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatric Infect Disease Journal*. 2001; 20(3): 362-9.
- 17.- Sierrasesúmaga L, Antillón Klussman. Tratado de Oncología Pediátrica. Enfermedades malignas del niño y del adolescente. Pearson educación, S.A. Madrid 2006: 755-80.
- 18.- Valle P, Land M, Santoro G. Predictive model for the length of hospital stay of children with hematologic malignancies, neutropenia, and presumed infection. *Journal Pediatric Hematology Oncology*. 2004; 26(12): 813-6.
- 19.- Wiley J, Smith N, Leventhal B, et al. Invasive fungal disease in pediatric acute leukemia patients with fever and neutropenia during chemotherapy: A multivariate analysis of risk factors. *Journal of clinical oncology*. 1990; 8(2): 280-6.