

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v26i1.38

Principales bacterias aisladas en cultivos de pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril en un hospital terciario de Puebla, México

Main bacteria isolated in cultures of patients with acute leukemia and febrile neutropenia in a tertiary hospital in Puebla, Mexico.

Emmanuel Jhovany Hernández Osorio, Silva Ruacho Rosa, Álvaro José Montiel Jarquín, Juan Carlos Solís Poblano, Nancy Berenice Sánchez Tomay, Melissa Daniela Martínez Ortiz, Sofía Aimé Alcocer Ortégón

Resumen

OBJETIVO: Conocer la prevalencia de bacterias grampositivas y gramnegativas en cultivos (hemocultivo y urocultivo) de pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril en un hospital terciario de Puebla, México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional y prospectivo, efectuado en pacientes mayores de 18 años con leucemia aguda y neutropenia febril, a quienes se les realizaron hemocultivos y urocultivos en el Hospital de Especialidades Puebla, General de División Manuel Ávila Camacho, México, de febrero a julio de 2023.

RESULTADOS: De 180 pacientes con leucemia aguda y neutropenia, solo 87 manifestaron fiebre. Los hemocultivos fueron positivos en 27 (31%) pacientes, *Escherichia coli* se aisló en 16 (18.3%). Los urocultivos fueron positivos en 21 (24.1%) pacientes, *E. coli* se identificó en 11 (12.6%). Solo 2 (2.2%) urocultivos no fueron reportados.

CONCLUSIONES: En la mayoría de los pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril no se identificó un patógeno bacteriano. No hubo desarrollo bacteriano en 60 (68.9%) hemocultivos y 64 (73.5%) urocultivos. *E. coli* fue el patógeno bacteriano aislado con mayor frecuencia.

PALABRAS CLAVE: Neutropenia; leucemia aguda; quimioterapia; *E. coli*.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the prevalence of grampositive and gramnegative bacteria in cultures (blood and urine cultures) of patients with acute leukemia and febrile neutropenia in a tertiary hospital in Puebla, Mexico.

MATERIALS AND METHODS: An observational and prospective study was conducted in patients over 18 years of age with acute leukemia and febrile neutropenia, who underwent blood and urine cultures at the Puebla Specialty Hospital, General Division Manuel Avila Camacho, Mexico, from February to July 2023.

RESULTS: Of 180 patients with acute leukemia and neutropenia, only 87 had fever. Blood cultures were positive in 27 (31%) patients, and *Escherichia coli* was isolated in 16 (18.3%). Urine cultures were positive in 21 (24.1%) patients, and *E. coli* was identified in 11 (12.6%). Only 2 urine cultures (2.2%) were not reported.

CONCLUSIONS: In most patients with acute leukemia and febrile neutropenia, no bacterial pathogen was identified. No bacterial growth was observed in 60 (68.9%) blood cultures and 64 (73.5%) urine cultures. *E. coli* was the most frequently isolated bacterial pathogen.

KEYWORDS: Neutropenia; Acute leukemia; Chemotherapy; *E. coli*.

Servicio de Hematología, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades de Puebla Manuel Ávila Camacho, Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, México.

Recibido: 22 de abril 2025

Aceptado: 27 de agosto 2025

Correspondencia

Emmanuel Jhovany Hernández Osorio
emma-jho@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Hernández-Osorio EJ, Ruacho-Rosa S, Montiel-Jarquín AJ, Solís-Poblano JC, Sánchez-Tomay NB, Martínez-Ortiz MD, Alcocer-Ortegón SA. Principales bacterias aisladas en cultivos de pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril en un hospital terciario de Puebla, México. Hematol Mex 2025; 1: 1-8.

ANTECEDENTES

La neutropenia febril es una complicación frecuente en pacientes con neoplasias hematológicas que reciben quimioterapia; representa una importante causa de morbilidad y mortalidad pese a los avances en su prevención y tratamiento que ha cambiado desde el decenio de 1960,^{1,2} cuando se demostró que la terapia antibacteriana empírica redujo las muertes resultantes de infección en comparación con los pacientes que esperaban resultados microbiológicos.¹ Su prevención y tratamiento apropiado son importantes para evitar complicaciones, que representan del 25 al 30%, con una tasa de mortalidad del 11%. En pacientes con sepsis o choque séptico la mortalidad puede ser, incluso, del 50%.² El riesgo de infección incrementa con la profundidad y duración de la neutropenia. Del 10 al 20% de los pacientes con recuento absoluto de neutrófilos menor de 100 células/ μ L manifiestan infección en el torrente sanguíneo,²⁻⁵ por lo tanto, el conocimiento de patógenos localmente prevalentes y de su patrón de resistencia es importante para guiar el tratamiento antibiótico.⁵ Durante los últimos 60 años ha habido fluctuaciones en el espectro epidemiológico de patógenos aislados en pacientes con neutropenia febril, inicialmente gramnegativos en el decenio de 1960 y posteriormente grampositivos en el de 1980; además, la frecuencia de infecciones bacterianas gramnegativas resistentes está aumentando.^{1,5}

Algunos centros reportan en el 50% de los pacientes bacteriemia por grampositivos y gramnegativos; no obstante, diversos centros que no indican profilaxis con fluoroquinolonas reportan un predominio de bacterias gramnegativas.² Los bacilos gramnegativos, en particular las Enterobacteriaceae (incluidas *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella* y de *Enterobacter*) y *Pseudomonas aeruginosa*, son históricamente los patógenos más comunes que causan infecciones del to-

rrente sanguíneo en pacientes neutropénicos con cáncer.⁶ La fuente más común de bacteriemia en esta población es la traslocación de bacterias entéricas al torrente sanguíneo.^{5,6} Los cocos grampositivos aislados con más frecuencia son *Staphylococcus coagulasa negativo* y *Streptococcus* grupo *viridans*.^{1,5,6}

Más del 50% de los principales patógenos aislados en pacientes neutropénicos (es decir, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*) son resistentes a cefalosporinas, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. La resistencia a carbapenémicos está aumentando rápidamente y se identifica hasta en el 50% de los aislamientos de Enterobacteriaceae en algunos países europeos.⁷ En los últimos años se ha observado un aumento de cepas resistentes a β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) o carbapenemasas.⁸

Debido a que la causa microbiana suele desconocerse al inicio del tratamiento, y solo se logra identificar un origen infeccioso entre el 40 y el 50% de los casos, la elección del tratamiento empírico debe depender de los patógenos prevalentes localmente, así como de su sensibilidad antibiótica. Otros estudios reportan bacteriemia entre el 10 y el 30%.^{2,5,6}

El tipo de infección y microorganismo causal influye en la mortalidad de estos pacientes, por lo que es importante conocer la prevalencia de distintos patógenos, que puede variar entre países e, incluso, entre centros hospitalarios de una misma ciudad.⁸ En la actualidad en México no existen directrices para el tratamiento de pacientes adultos con neutropenia febril. El objetivo de este estudio fue conocer la prevalencia de bacterias grampositivas y gramnegativas en cultivos (hemocultivo y urocultivo) de pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril en un hospital terciario de Puebla, México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional y prospectivo de una sola unidad hospitalaria para evaluar los resultados de hemocultivo y urocultivo obtenidos de pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril, durante el periodo comprendido entre febrero y julio de 2023.

Criterios de inclusión: pacientes de 18 años o más con leucemia aguda que tuvieron neutropenia y fiebre (temperatura oral única ≥ 38.3 °C [101 °F] o una temperatura ≥ 38 °C [100.4 °F] sostenida durante una hora), con al menos un hemocultivo (obtenido de sangre periférica en la primera hora de manifestar la fiebre) y urocultivo reportado por el servicio de bacteriología en plataforma digital o manual.

Criterios de exclusión: pacientes con otros padecimientos hematológicos o que recibieron antibiótico de amplio espectro en los últimos 10 días.

Criterios de eliminación: pacientes con leucemia aguda que cursaron con neutropenia y fiebre, en quienes no pudo localizarse el resultado de hemocultivo-urocultivo, así como aplicación de antibiótico sin previa toma de hemocultivo y urocultivo.

Método para el cálculo del tamaño de muestra

Muestra total de pacientes conveniente al investigador. Selección basada en criterios específicos. Se utilizó estadística descriptiva; medidas de tendencia central, proporciones, frecuencia y distribución de frecuencias.

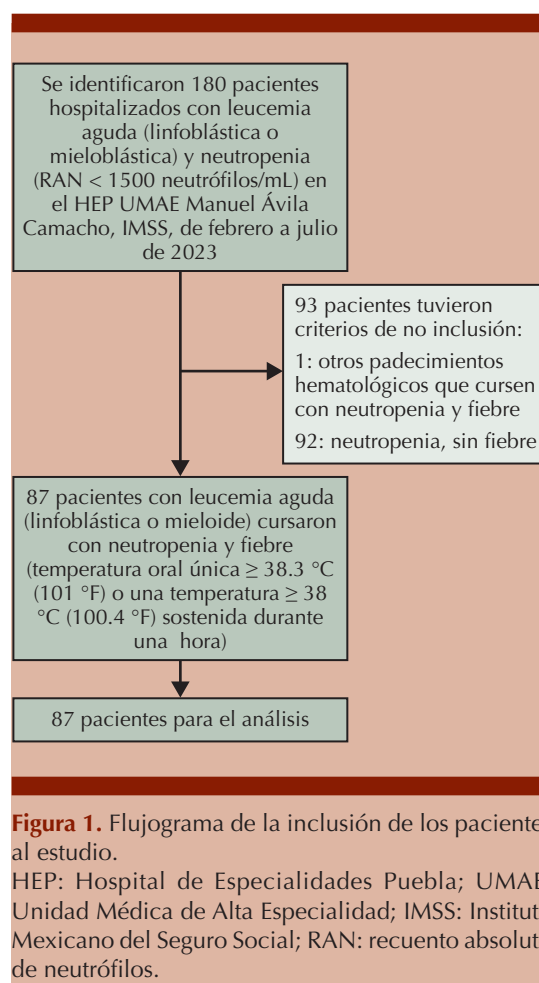
Consideraciones éticas

Este estudio se llevó a cabo de conformidad con las normas éticas establecidas en la declaración de Helsinki de 1964 y sus modificaciones posteriores. Fue aprobado por el comité de ética

de investigación en salud. Registro institucional IMSS R-2023-2101-028.

RESULTADOS

Se incluyeron 180 pacientes con leucemia aguda (linfoblástica o mieloblástica, confirmada por inmunofenotipo) y neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos ≤ 1500 neutrófilos/mL; **Figura 1**); solo 87 pacientes cumplieron con criterios de inclusión. La distribución entre mujeres y hombres no fue uniforme (57.4% mujeres vs 42.5% hombres). Los límites de edad fueron 18 y 74 años. De los pacientes incluidos, 50 (57.4%) tenían leucemia linfoblástica aguda y 37 (42.5%) leuce-



mia mieloblástica aguda. La fase de tratamiento con la que más se relacionó el episodio de neutropenia febril fue la inducción a la remisión (52.9%). En total, 59 (67.8%) episodios tuvieron neutropenia profunda con un recuento absoluto de neutrófilos ≤ 100 neutrófilos/ μL , mientras que solo 38 (43.6%) episodios se asociaron con neutropenia prolongada (más de 7 días). El 66.6% de los pacientes ($n = 58$) recibió antibiótico profiláctico (trimetoprima-sulfametoxazol), en ningún paciente se administró quinolona como profilaxis. Las demás características de los pacientes se muestran en el **Cuadro 1**.

La tasa de positividad para hemocultivos fue del 31% y para urocultivos del 24.1%. El 88.8% de los hemocultivos positivos dieron lugar a bacterias gramnegativas y el 11.1% a grampositivas. El

90.4% de los urocultivos positivos dieron lugar a bacterias gramnegativas y el 9.5% a levaduras. Solo 2 (2.2%) urocultivos no se reportaron. *E. coli* fue el microorganismo gramnegativo más frecuente. Entre los aislamientos gramnegativos, se reportaron resistencias a ciprofloxacino en el 100% de los antibiogramas. No hubo crecimiento bacteriano en 60 hemocultivos (68.9%) y 64 urocultivos (73.5%). **Cuadro 2**

DISCUSIÓN

La neutropenia febril es una complicación grave en pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia, con alto riesgo de infecciones.⁹ La documentación microbiológica en este contexto clínico solo puede identificarse en menos del 30% de los casos, por lo que es importante conocer la prevalencia local de patógenos.^{2,5,6} Este estudio incluyó pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril, se centró en identificar bacterias grampositivas y gramnegativas reportadas en hemocultivos y urocultivos. Los resultados obtenidos indican que la existencia de bacterias gramnegativas fue mayor que la de bacterias grampositivas, similar a lo reportado por Zahid y su grupo¹⁰ y Rajendranath y colaboradores.¹¹

Los hallazgos de este estudio tienen implicaciones significativas para el desarrollo de estrategias terapéuticas en estos pacientes, permitiendo una indicación adecuada de antimicrobianos.

La reducción de leucocitos causada por toxicidad hematológica debido a quimioterapia lleva a complicaciones como neutropenia y fiebre, que pueden observarse en 8 casos por cada 1000 pacientes.^{2,12} Las infecciones son una complicación importante durante las fases intensivas de tratamiento de leucemia aguda y representan del 50 al 80% de morbilidad y mortalidad en esos pacientes.^{2,11} La incidencia de neutropenia febril en leucemia mieloide aguda es del 35 al 48% de los casos al diagnóstico y del 13 al 48% du-

Cuadro 1. Características basales de todos los pacientes ($n = 87$)

Características	n
Edad, media $\pm$ desviación estándar	43 $\pm$ 14
Sexo	
Femenino, n (%)	50 (57.4)
Masculino, n (%)	37 (42.5)
Sin comorbilidades, n (%)	55 (63.2)
Comorbilidades, n (%)	32 (36.7)
Diabetes mellitus 2	10 (11.4)
Hipertensión arterial sistémica	8 (9.1)
Otra comorbilidad	11 (12.6)
Diabetes mellitus 2 e hipertensión arterial sistémica	3 (3.4)
Leucemia aguda	
Leucemia aguda linfoblástica	50 (57.4)
Leucemia aguda mieloblástica	37 (42.5)
Tratamiento	
Inducción a la remisión	46 (52.8)
Consolidación	22 (25.2)
Mantenimiento	3 (3.4)
Paliativo	14 (16.0)
Sin quimioterapia	2 (2.2)
Profilaxis	
Presente	58 (66.6)
Ausente	29 (33.3)

Cuadro 2. Microorganismos bacterianos aislados en hemocultivos y urocultivos de pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril

Hemocultivos			Urocultivos		
Microorganismos bacterianos	n = 87	%	Microorganismos bacterianos	n = 87	%
Sin desarrollo	60	68.9	Sin desarrollo	64	73.5
Con desarrollo	27	31.0	Con desarrollo	21	24.1
<i>E. coli</i> BLEE +	11	12.64	<i>E. coli</i> BLEE –	5	5.74
<i>E. coli</i> BLEE –	3	3.44	<i>E. coli</i> , BLEE desconocido	3	3.44
<i>E. coli</i> BLEE desconocido	2	2.29	<i>E. coli</i> BLEE +	3	3.44
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2.29	<i>Enterococcus</i> sp	4	4.59
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	2.29	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	3	3.44
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2.29	<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	1.14
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2.29	<i>Trichosporon asahii</i>	1	1.14
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1	1.14	<i>Candida albicans</i> sp	1	1.14
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1.14	Sin reporte	2	2.29
<i>Staphylococcus hominis</i>	1	1.14			

BLEE: β -lactamasas de espectro extendido; +: positivo; -: negativo; SP: especie.

rante la quimioterapia de inducción en leucemia linfoblástica aguda.² Los pacientes con neutropenia y fiebre se diagnostican de acuerdo con la actual *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN): una temperatura oral única de 38.3 °C (o equivalente) o más o 38 °C o más durante más de una hora en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos ≤ 500 neutrófilos/ μ L, o ≤ 1000 neutrófilos/ μ L con una disminución prevista a ≤ 500 neutrófilos/ μ L durante las próximas 48 horas.^{6,13,14,15} No obstante, debe considerarse que la neutropenia puede depender de la etnia y clasificarse en leve, moderada, severa y profunda.^{3,14,16} En este estudio, el 67.8% de los pacientes tenía neutropenia profunda y el 43.6% neutropenia prolongada (más de 7 días), por lo que se consideraron pacientes en riesgo alto.¹⁷

Se obtuvo una tasa de positividad del hemocultivo del 31%, similar a lo reportado por Zahid y su grupo.¹⁰ No se encontraron diferencias de lo reportado por Klastersky y colaboradores² y Bayonas y su grupo⁸ respecto de la documentación microbiológica en el 20 al 30% de los casos, lo

que resalta la importancia de conocer la prevalencia de patógenos bacterianos aislados en estos pacientes y así poder dirigir el tratamiento antibiótico inicial. En el estudio de Guarana y su grupo¹⁸ una cobertura empírica adecuada (especialmente contra bacterias gramnegativas) se asoció con menor probabilidad de muerte prematura. El objetivo principal del tratamiento antibiótico empírico en pacientes con neutropenia y fiebre es prevenir la muerte temprana, principalmente en el contexto de bacteriemia debida a bacterias gramnegativas, que se asocia con alta mortalidad. A todos los pacientes con neutropenia febril se les debe dar el beneficio de un tratamiento empírico inicial que cubra, principalmente, patógenos gramnegativos.^{6,14,17,18} La primera dosis del tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse en la primera hora desde el inicio de los síntomas y tras la toma de muestras para cultivo.^{3,8}

En los últimos 40 años se han prescrito varios regímenes antibióticos para el tratamiento de la neutropenia febril, lo que refleja cambios en

la epidemiología de las infecciones bacterianas y la introducción de nuevos antimicrobianos y estrategias.¹⁸ La administración de quinolonas como profilaxis antibacteriana se ha restringido en nuestro hospital debido a las resistencias reportadas, principalmente a ciprofloxacino; esto último coincide con los resultados de este estudio y es similar a lo reportado por Jacobo y su grupo,⁵ en cuyo estudio la administración de quinolonas aumenta la incidencia de bacteriemia por grampositivos. Otras revisiones exponen los posibles beneficios de la profilaxis con fluoroquinolonas, aunque no es válido en regiones con alta prevalencia de patógenos resistentes, como es nuestro caso.¹⁹ Los resultados de este estudio demuestran que la profilaxis con fluoroquinolonas debe evitarse en esta población. La prescripción adecuada de antibióticos puede tener importantes implicaciones clínicas al reducir las complicaciones y mortalidad en estos pacientes.

A pesar de que la neutropenia febril sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas, la creciente prevalencia de resistencia a antimicrobianos requiere una reevaluación de la profilaxis con antibióticos y las estrategias de tratamiento.²⁰ Las infecciones causadas por bacterias multirresistentes se han convertido en un reto terapéutico en esta población porque un tratamiento empírico inicial inadecuado puede repercutir gravemente en el pronóstico. No obstante, reducir la exposición a los antimicrobianos es uno de los pilares fundamentales en la lucha contra la resistencia.¹⁷ Esto contrasta con el estudio de Aguilar y su grupo,²¹ en el que el tratamiento antimicrobiano empírico puede suspenderse tras 72 horas de apirexia y recuperación clínica, independientemente del recuento de neutrófilos. Otros estudios, como el de Gustinetti y colaboradores,²² indican suspender el tratamiento empírico tras 48 horas de mantenerse afebril el paciente. Por lo tanto, la neutropenia y la fiebre constituyen un riesgo importante para el bienestar y la supervivencia

de los pacientes que reciben quimioterapia, por lo que se requieren profesionales sanitarios altamente calificados y con conocimientos basados en la evidencia científica.²³

Los estudios futuros deben investigar la prevalencia local de patógenos en hospitales donde se atienden pacientes con estas características. Sería útil conocer las resistencias bacterianas y estrategias terapéuticas en estos pacientes.

Este estudio fue diseñado desde un punto de vista práctico, enfocado a una complicación muy frecuente en pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril. Con los resultados obtenidos es posible dirigir el tratamiento antibiótico empírico inicial en la primera hora, antes de tener resultados microbiológicos definitivos. Esta investigación permitirá establecer un punto de referencia en nuestro centro de atención, así como mejorar el tratamiento de pacientes adultos con neutropenia febril y, en México, unificar criterios para el tratamiento, así como reevaluar los esquemas antibióticos actuales y sus modificaciones a futuro.

CONCLUSIONES

En la mayoría de los pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril no se logró identificar un patógeno bacteriano; no obstante, *E. coli* fue el patógeno bacteriano aislado con más frecuencia en esta unidad hospitalaria, tanto en hemocultivos como urocultivos. Se recomienda que cada unidad hospitalaria que trata pacientes oncohematológicos con quimioterapia dé seguimiento a los resultados de cultivos para determinar la epidemiología de las enfermedades infecciosas. El tratamiento antibiótico empírico debe adaptarse a los patógenos de prevalencia local y sus patrones de susceptibilidad, lo que disminuirá la posibilidad de resistencias bacterianas. Se propone un diagrama de flujo para la toma de cultivos en pacientes con neutropenia febril. **Figura 2**

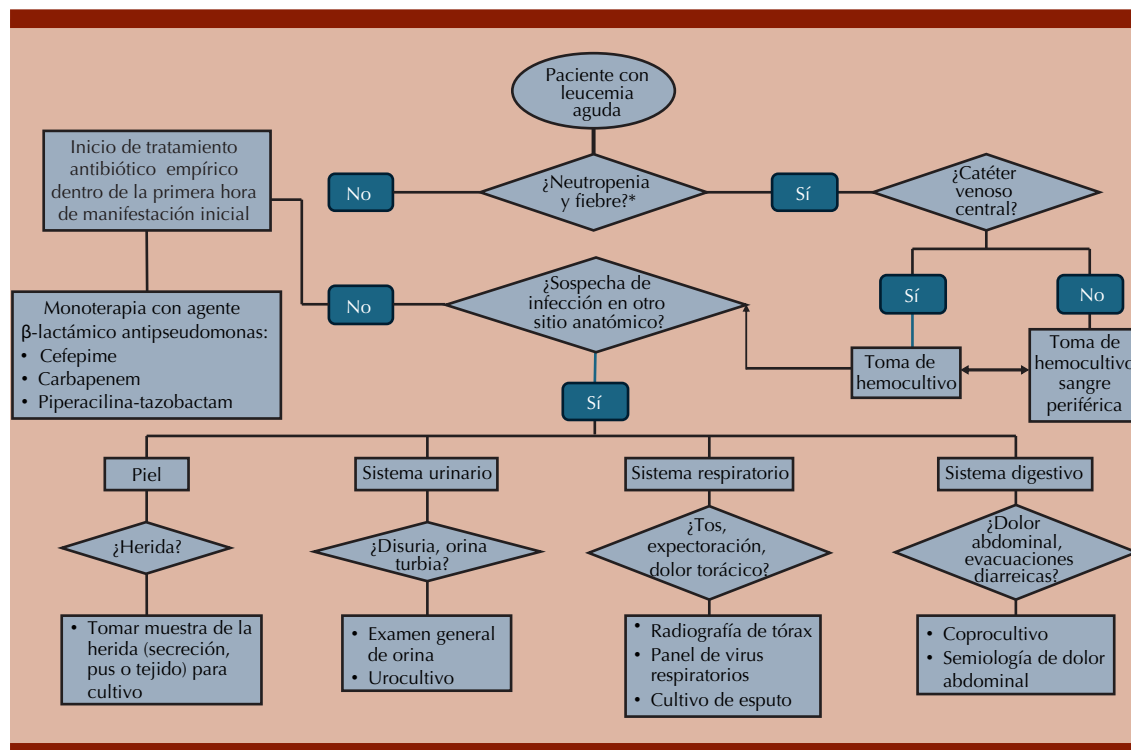


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso para la toma de cultivos en pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril.

Definición de neutropenia febril por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN): una temperatura oral única de 38.3 °C (o equivalente) o más o 38 °C o más durante una más de una hora en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos ≤ 500 neutrófilos/ μL , o ≤ 1000 neutrófilos/ μL con una disminución prevista a ≤ 500 neutrófilos/ μL durante las próximas 48 horas.^{3,6,13,14,15}

REFERENCIAS

- Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep* 2013; 8 (4): 370-8. <https://doi.org.10.1007/s11899-013-0171-4>
- Klastersky J, Naurois J De, Rolston K, et al. Clinical practice guidelines management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27 (Supplement 5): v111-8. <https://doi.org.10.1093/annonc/mdw325>
- Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36 (14): 1443-53. <https://doi.org.10.1200/JCO.2017.77.6211>
- Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31 (6): 794-810. <https://doi.org.10.1200/JCO.2012.45.8661>
- Jacob LA, Lakshmaiah KC, Govindbabu K, et al. Clinical and microbiological profile of febrile neutropenia in solid tumors and hematological malignancies at a tertiary cancer care center in South India. *Indian J Cancer* 2014; 51 (4): 464-468. <https://doi.org.10.4103/0019-509X.175330>
- Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2019; 15 (1): 19-24. <https://doi.org.10.1200/JOP.18.00269>
- Francesc Escrhuella V, Laporte J, Albasanz-puig A. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Rev Esp Quimioter* 2019; 32 (Suppl. 02): 55-8.
- Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol* 2019; 21 (1): 75-86. <https://doi.org.10.1007/s12094-018-1983-4>

9. Thowinson M, Hernández A. Neutropenia febril inducida por quimioterapia e infecciones asociadas: una revisión de la literatura. *Gac Mex Oncol* 2019; 18 (4): 328-333.
10. Zahid KF, Hafeez H, Afzal A. Bacterial spectrum and susceptibility patterns of pathogens in adult febrile neutropenic patients: a comparison between two time periods. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009; 21 (4): 146-9.
11. Rajendranath R, Balasubramaniam VKK, Vijayakumar V, et al. Factors predicting outcome in high risk febrile neutropenia in patients receiving intensive chemotherapy for acute leukemia: A prospective, observational study from South India. *Indian J Cancer* 2014; 51 (4): 481-486. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.175303>
12. Al-Ahwal MS, Al-Sayws F, Johar I. Febrile neutropenia comparison between solid tumours and hematological malignancies. *PAN Arab Med* 2005; 2: 4-7.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Plymouth Meeting (PA): NCCN; Versión 3.2024.
14. Kaushansky K. Williams hematology. Tenth edit. New York: McGraw Hill; 2021.
15. Calik S, Ari A, Bilgir O, et al. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Saudi Med J* 2018; 39 (9): 878-885. <https://doi.org/10.15537/smj.2018.9.22824>
16. Green JR, Carpenter SL. Consultative hematology 1: hospital-based and selected outpatient topics. American Society of Hematology. Self-Assessment Program. 8th Washington, 2022: 34-62.
17. Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Ramón J, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica* 2020; 38 (4): 174-181. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.013>
18. Guarana M, Nucci M, Nouér SA. Shock and early death in hematologic patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63 (11). <https://doi.org/10.1128/AAC.01250-19>
19. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al; European Conference on Infections in Leukemia (ECIL). Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect* 2018; 76 (1): 20-37. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2017.10.009>
20. Bosnak C, Akova M. Febrile neutropenia management in high-risk neutropenic patients: a narrative review on antibiotic prophylaxis and empirical treatment. *Expert Rev Anti-infective Ther* 2025; 1-15. <https://doi.org/10.1080/14787210.2025.2487149>
21. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (how long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol* 2017; 4 (12): e573-e583. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30211-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30211-9)
22. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence* 2016; 7 (3): 280-297. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1156821>
23. Ferreira JN, Correia LRBR, Oliveira RM, et al. Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Rev Bras Enferm* 2017; 70 (6): 1301-1308. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2016-0247>