

Neutropenia febril inducida por quimioterapia e infecciones asociadas: una revisión de la literatura

María Camila Thowinson-Hernández y Alejandro Hernández-Martínez*

Facultad de Medicina, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Resumen

La neutropenia febril es una de las complicaciones más importantes de los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia, mientras que las infecciones y la sepsis suelen ser los desenlaces más frecuentes e importantes de los pacientes que desarrollan esta condición debido a la alta tasa de mortalidad que representan. Por tanto, resulta importante el conocimiento de estos fenómenos y el impacto sobre la vida del paciente. En el presente manuscrito se hace una revisión de la literatura en las bases de datos de PubMed, seleccionando artículos actualizados y con información sobre la neutropenia febril, tanto en español como en inglés, y posteriormente se concluye que el poder identificar la neutropenia de manera oportuna y un tratamiento eficaz puede llevar a mejores desenlaces en los pacientes.

Palabras clave: Neutropenia. Tratamiento farmacológico. Neoplasias. Bacterias gramnegativas.

AQ1 Febrile neutropenia induced by chemotherapy and associated infections: a review of Literature

Abstract

Febrile neutropenia is one of the most important complications of cancer patients receiving chemotherapy, while infections and sepsis are usually the most frequent and important outcomes in patients that develop this condition due to their high mortality. Therefore, knowledge of these phenomena and their impact on the patient's life is important. In the present manuscript, a literature review of the literature is made on the PubMed databases, selecting updated articles with information on febrile neutropenia, both in Spanish and English, and then concluding that being able to identify neutropenia in a timely manner and an effective treatment can lead to better outcomes for patients.

Key words: Febrile neutropenia. Neoplasms. Gram-negative bacterial infections. Drug therapy.

Correspondencia:

A. Hernández-Martínez

E-mail: alejandro.hernandez@upb.edu.co

Fecha de recepción: 14-05-2019

Fecha de aceptación: 15-08-2019

DOI: 10.24875/j.gamo.19000296

Disponible en internet: XX-XX-2019

Gac Mex Oncol. 2019;18:1-6

www.gamo-smeo.com

1665-9201/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La neutropenia febril se define como un recuento de neutrófilos menor de $1,500/\text{mm}^3$ asociado a la aparición de fiebre, es decir, temperatura mayor a $38.3\text{ }^\circ\text{C}$ en una sola toma o de $38\text{ }^\circ\text{C}$ durante una hora; otras definiciones apuntan a una disminución de los neutrófilos a menos de $500/\text{mm}^3$ (considerado como una neutropenia febril severa) en las primeras 48 horas luego de la aparición de la fiebre^{1,2}. Esta condición se presenta más frecuentemente como una complicación asociada a la quimioterapia y se explica porque los medicamentos utilizados para esta última suelen actuar de manera indistinta en las células de la médula ósea y la mucosa gastrointestinal, causando una mielosupresión que lleva a que el número de neutrófilos disminuya de manera considerable^{1,3}. La aparición de neutropenia asociada a episodios de fiebre en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia se considera una emergencia, puesto que amenaza la vida del paciente y requiere atención inmediata^{4,5}; además resulta vital que la terapia con antibióticos de amplio espectro se inicie preferiblemente en la primera hora luego del comienzo de los síntomas⁶⁻⁸. La frecuencia de esta complicación es mayor en pacientes con malignidades hematológicas; se estima que alrededor del 80% de los casos de neutropenia febril se presentan en estos, en comparación con los pacientes que tienen tumores sólidos, en los que se cree que puede presentarse en un 10-15%⁹.

Es importante resaltar que las consecuencias de la aparición de neutropenia febril generan incrementos de los costos en salud, estancias hospitalarias prolongadas y reducción de las dosis de los fármacos utilizados para la quimioterapia, lo cual implica que haya una menor efectividad en el tratamiento^{6,10-12}. Sin embargo, la consecuencia más importante es la aparición de infecciones, que pueden llevar incluso a la muerte de los pacientes: la fiebre puede aparecer como la única manifestación de estas, dificultando su detección^{2,4,7,13,14}. La mortalidad asociada a esta complicación se estima en entre un 2 y un 21%, con una rápida progresión de los síntomas y alto riesgo de infecciones invasivas⁷. En EE.UU. se calcula que alrededor de 100,000-600,000 pacientes con cáncer se hospitalizan anualmente por la neutropenia febril, con una mortalidad intrahospitalaria que va entre el 6.8 y el 13.7%¹⁵. Se estima que la incidencia de esta complicación es de 43.3 por 1,000 pacientes aproximadamente, sin embargo, podría ser un número mayor, llegando más de 100 casos por 1,000 pacientes con malignidades hematológicas,

mientras que en los pacientes trasplantados de médula ósea la incidencia puede llegar a ser más elevada, entre un 70 y un 100%^{16,17}.

Clasificación

La Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en Cáncer (MASCC) ha creado una escala que permite clasificar a los pacientes que desarrollan neutropenia febril teniendo en cuenta variables como la severidad de los síntomas, aparición de hipotensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, deshidratación, edad, inicio de la fiebre, presencia de tumores sólidos y estado ambulatorio^{1,18}. En la **tabla 1** se exponen los criterios de esta escala. De acuerdo con esto, se establecen dos grupos: de bajo (mayor o igual de 21 puntos) o de alto riesgo (menos de 21 puntos), teniendo en cuenta que el máximo puntaje de la escala es 26 puntos^{1,19}. Esta escala se utiliza para establecer la terapia que debe administrarse en cada caso y además para definir si el paciente requiere un tratamiento oral o intravenoso²⁰.

Para los pacientes del grupo de bajo riesgo se ha encontrado que el 7% pueden desarrollar complicaciones, mientras que en los pacientes clasificados como de alto riesgo la cifra es del 49%¹³. Esta escala tiene un valor predictivo negativo del 83% y una baja sensibilidad para los pacientes que se encuentran estables, que varía entre el 34 y el 36%, además no suele ser útil para detectar algunas complicaciones como la bacteriemia, y suele tener limitaciones metodológicas^{6,20}.

El Índice Clínico de Neutropenia Febril Estable (CISNE) se utiliza para predecir las posibles complicaciones en los pacientes que tienen tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia (de intensidad media a moderada) y se encontraban clínicamente estables, teniendo en cuenta que los pacientes podrían presentar desenlaces como arritmias, coagulación intravascular diseminada, abdomen agudo, *shock*, *delirium*, sangrado mayor e insuficiencia aguda de órgano⁶. Según este índice, los pacientes que tengan 0 puntos son clasificados como de riesgo bajo, de 1 a 2 puntos de riesgo intermedio y ≥ 3 puntos de riesgo alto de sufrir complicaciones; la diferencia entre el CISNE y la MASCC radica en que el primero se utiliza como una herramienta inicial en pacientes estables para evaluar y predecir si efectivamente esa condición es aparente o es la realidad del paciente, mientras que la clasificación MASCC hace una reclasificación de los pacientes que se encuentran gravemente enfermos²¹.

El modelo de riesgo de Lyman se realizó con una cohorte de más de 3,000 pacientes en donde se incluyeron variables sociodemográficas y variables clínicas; en los resultados se encontró que el 4% de los pacientes clasificados de bajo riesgo experimentó algún evento relacionado con complicaciones en comparación con los pacientes de alto riesgo, en quienes fueron el 34% los que experimentaron dichos eventos²².

También pueden ser utilizados: los criterios de sepsis, que se calculan con la puntuación para la evaluación secuencial de la falla orgánica (SOFA) o su forma rápida (q-SOFA) para identificar a los pacientes que se encuentren gravemente infectados; las guías de la Red Nacional Integral de Cáncer para el reconocimiento, tratamiento y prevención del cáncer y las guías de la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas para la identificación y manejo de los pacientes infectados²³.

Infecciones más frecuentemente asociadas

Las infecciones y la sepsis suelen ser las complicaciones más frecuentes e importantes de los pacientes que desarrollan neutropenia febril debido a la alta tasa de mortalidad que representan⁷. El riesgo de infecciones depende de diversos factores asociados a la quimioterapia, el uso de catéter venoso central, los patógenos que más frecuentemente se encuentran en el lugar y la estancia hospitalaria, en muchos casos la fiebre puede aparecer como el único signo de infección²⁴⁻²⁶. En la [tabla 2](#) se presentan algunos de los factores de riesgo para desarrollar infecciones en este tipo de pacientes.

Se ha observado que dependiendo del tipo de malignidad suelen aparecer ciertas infecciones en específico, como por ejemplo la mayor prevalencia de infecciones por el virus del herpes zóster en pacientes con linfomas Hodgking o las infecciones fúngicas o bacterianas en los pacientes con linfomas y leucemias³. Se estima que cerca del 5 al 10% de los pacientes con neutropenia febril pueden desarrollar *shock séptico*, el 20 al 30% tiene un mayor riesgo de sepsis y aproximadamente un 50% pueden llegar a desarrollar algún síndrome séptico²⁷. Además, la mayoría de los microorganismos causantes de infecciones en los pacientes con neutropenia febril forman parte de la flora microbiana endógena²⁷.

Los bacilos gramnegativos, como *Pseudomona aeruginosa*, *Klebsiella spp.* y *Escherichia coli* son los que más frecuentemente se asocian a infecciones en los

Tabla 1. Escala de la Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en Cáncer para pacientes con neutropenia febril

Variables		Puntos
Severidad de los síntomas	Ausentes o leves	5
	Moderados	3
	Severos	0
Ausencia de hipotensión (presión arterial sistólica mayor a 90 mmHg)		5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica		4
Tumores sólidos o malignidades hematológicas sin historia previa de infecciones fúngicas		4
Ausencia de deshidratación que requiera líquidos parenterales		3
Paciente ambulatorio al momento del inicio de los síntomas de la neutropenia febril		3
Menor de 60 años		2

Tabla 2. Factores de riesgo asociados al desarrollo de infecciones en pacientes con neutropenia febril

Factores de riesgo para infecciones en pacientes con neutropenia febril
Régimen de quimioterapia
Duración del régimen de quimioterapia
Patógenos más frecuentemente encontrados en el lugar de hospitalización
Tiempo de estancia hospitalaria
Uso de catéter venoso central

pacientes con neutropenia febril, mientras que entre los grampositivos se encuentra *Staphylococcus aureus* como el principal agente etiológico, seguido de los estafilococos coagulasa negativos y los estreptococos del grupo *viridans*^{10,24}. Los sitios donde regularmente se encuentran bacilos gramnegativos causando infecciones son el tracto gastrointestinal, pulmón y tracto urinario²⁸. El aislamiento de los microorganismos suele ser difícil y se estima que solo del 20 al 30% de los casos pueden ser documentados, además, las infecciones polimicrobianas o las causadas por microorganismos anaerobios suelen presentarse cuando hay enteritis, abscesos y otras situaciones especiales que predisponen al paciente a este tipo de invasiones⁶.

Las infecciones fúngicas suelen ser una causa muy importante de morbilidad en los pacientes oncológicos con neutropenia febril, siendo la aspergilosis invasora la más frecuente en los pacientes

inmunocomprometidos, sobre todo con malignidades hematológicas²⁹; el diagnóstico se basa en los hallazgos histopatológicos, radiológicos y los signos y síntomas de los pacientes. Resulta vital que el inicio del tratamiento se haga de manera oportuna, sin embargo, las limitaciones que se tienen en cuanto al diagnóstico del *Aspergillus* y otros hongos que frecuentemente afectan a estos pacientes hacen que sea difícil que las metas terapéuticas se alcancen^{30,31}.

Resulta importante hacer un diagnóstico adecuado de las infecciones que pueden padecer los pacientes con neutropenia febril asociada a quimioterapia, puesto que puede conllevar ventajas como un tratamiento no extralimitado para los pacientes clasificados como de bajo riesgo, quienes usualmente pueden ser tratados ambulatoriamente y con antibióticos orales; también se evita el retraso en el inicio del tratamiento, que en muchos casos puede significar menos complicaciones para el paciente, y, por último, comporta un uso racional de los antibióticos, disminuyendo el riesgo de resistencia microbiana³².

Abordaje terapéutico: antibioticoterapia

El abordaje terapéutico de los pacientes inicia con las estrategias de prevención y promoción de la salud, el reconocimiento temprano de la infección o la sepsis si el paciente la presenta, hospitalización para un mejor monitoreo y control de síntomas y signos, inicio rápido de antibióticos y líquidos endovenosos de acuerdo con las necesidades y, por último, un diagnóstico oportuno y medidas de soporte vital¹⁷.

La terapia antibiótica empírica de amplio espectro administrada tempranamente ha demostrado una reducción en la mortalidad de los pacientes y previene el riesgo de complicaciones asociadas a la neutropenia febril. Se ha observado que si esta terapia es administrada con un máximo de 1 hora de haber empezado los síntomas suele ser más efectiva en reducir los desenlaces fatales para el paciente, sin embargo, por cada hora que se deje de dar luego de la identificación de la infección, incluyendo la sepsis, el riesgo de mortalidad aumenta hasta en un 7.9%¹⁴. La terapia de amplio espectro puede ser administrada hasta que los signos y síntomas de la neutropenia disminuyan, y se considera que los pacientes de bajo riesgo pueden ser tratados de manera ambulatoria y con terapia antibiótica oral^{33,34}.

A pesar de la efectividad de la terapia antibiótica, los riesgos que esta conlleva incluyen interacciones medicamentosas con los fármacos utilizados en la quimioterapia, colitis pseudomembranosa por *Clostridium*

difficile, hospitalizaciones prolongadas que pueden llevar a la adquisición de patógenos nosocomiales, infecciones asociadas a catéter, toxicidad renal o hepática y alergias, entre otras^{20,33}.

La primera línea de tratamiento recomendada como terapia empírica para los pacientes clasificados como de alto riesgo según la MASCC suele ser piperacilina/tazobactam, cefoperazona/sulbactam, o administrar antibióticos de amplio espectro en monoterapia como los carbapenémicos o las cefalosporinas de 3.ª y 4.ª generación como ceftazidima y cefepima, sin embargo siempre existe el riesgo de adquirir una resistencia a estos antibióticos³⁵⁻³⁸. En la [tabla 3](#) se presentan estas opciones de tratamiento.

Prevención y pronóstico

Las estrategias de prevención y control para los pacientes suelen ser muy importantes y resultan vitales para el control de las complicaciones asociadas a la neutropenia febril, debido a que estas influyen en la morbilidad de los pacientes y predisponen a una mayor probabilidad de complicaciones que pueden llevar a la muerte si no son tratadas de manera adecuada. Los planes que se llevan a cabo como prevención primaria incluyen aspectos institucionales y administrativos como la vigilancia tanto intrahospitalaria como ambulatoria, aislamiento si es requerido, cuidados especiales con limpieza y precauciones de contacto, evitar el uso de antibióticos de amplio espectro si no son estrictamente necesarios y racionalizar el uso de glucocorticosteroides en dosis altas. Estas han demostrado ser estrategias que impactan al momento de aplicar el tratamiento correcto a los pacientes y prevenir futuras complicaciones¹⁷.

Las estrategias de prevención secundaria abarcan la profilaxis contra las infecciones fúngicas de los pacientes con síndromes mielodisplásicos y leucemia miélogena aguda, que se realiza con fluconazol, puesto que ha demostrado superioridad frente otros antifúngicos, mientras que si los pacientes tienen trasplante de células madres hematopoyéticas la mejor opción es la micafungina³⁹. Para las infecciones bacterianas la profilaxis de elección se hace con fluoroquinolonas, especialmente con ciprofloxacino, pues tienen como efecto la reducción de la severidad de los episodios infecciosos y la cantidad de estos^{40,41}.

Para los pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora las recomendaciones son administrar como profilaxis factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) como el pegfilgrastim, el filgrastim y el lenograstim cuando el riesgo de neutropenia febril supera

Tabla 3. Primera línea de tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro para pacientes con neutropenia febril de alto riesgo

Terapia combinada	Piperacilina/tazobactam
	Cefoperazona/sulbactam
Monoterapia	Carbapenémicos
	Ceftazidima
	Cefepima

el 20%, estos pueden ser administrados luego de los episodios de neutropenia febril y como una alternativa al uso de antibióticos como profilaxis por el riesgo de resistencia bacteriana, y suelen ser beneficiosos porque se ha visto que disminuyen de uno a dos tercios el riesgo de rehospitalización, la incidencia y posibles desenlaces fatales de la neutropenia⁴²⁻⁴⁵. El mecanismo de acción de este factor es actuar sobre la médula ósea, favoreciendo que haya producción, diferenciación y activación de los neutrófilos, de esta manera se evita que haya neutropenia y se destaca que estos medicamentos se utilizan como parte de una estrategia de prevención secundaria, es decir, luego del episodio de neutropenia febril⁴⁶.

El pronóstico de los pacientes que desarrollan neutropenia febril depende de ciertas condiciones que pueden predisponer a complicaciones, como son la edad, la condición clínica en la que llega a la consulta, la oportunidad de la terapia antibiótica y los perfiles de resistencia, los focos infecciosos y la duración de la neutropenia, entre otros factores; es de suma importancia tenerlos en cuenta en el momento de evaluar a un paciente, puesto que el tratamiento puede hacer la diferencia entre la vida y la muerte⁴⁷.

Conclusión

Las infecciones asociadas a la neutropenia febril suelen ser de gran importancia debido a que son las principales complicaciones y además conllevan al aumento de la morbimortalidad que se presenta, tanto en pacientes adultos como en niños. Resulta vital que la atención se logre de manera oportuna y que el tratamiento antibiótico de amplio espectro sea iniciado en el tiempo estipulado para que las posibles complicaciones no afecten de manera fatal al paciente.

Es importante continuar estudiando la neutropenia febril asociada a quimioterapia y las infecciones más asociadas a esta, para que se pueda evaluar si los tratamientos y profilaxis planteadas están siendo

efectivas en cuanto a la reducción de la mortalidad y complicaciones posteriores al cuadro clínico, y replantear si es pertinente mejores estrategias terapéuticas para los pacientes oncológicos que desarrollan infecciones de todo tipo que afectan su calidad de vida y empeoran su estado actual.

Bibliografía

1. Ferreira JN, Correia LRBR, Oliveira RM, Watanabe SN, Possari JF, Lima AFC. Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Rev Bras Enferm.* 2017;70(6):1301-8.
2. Calik S, Ari A, Bilgir O, Cetintepe T, Yis R, Sonmez U, et al. The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Saudi Med J.* 2018;39(9):878-85.
3. Jahn HK, Barraclough S, Currell S, Tighe MP. Febrile neutropenia and refeeding syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2016;101(6):296-303.
4. Rivera D, Valverde K, Avila ML. Febrile neutropenia in cancer patients: management in the emergency room. *Rev Chilena Infectol.* 2018;35(1):62-71.
5. Patil VM, Chakarborty S, Kumar MS, Geetha M, Dev S, Samuel S, et al. An audit of febrile neutropenia cases from a rural cancer center in India. *Indian J Cancer.* 2014;51(4):487-90.
6. Carmona A, Jimenez P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, 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.
7. Ko HF, Tsui SS, Tse JW, Kwong WY, Chan OY, Wong GC. Improving the emergency department management of post-chemotherapy sepsis in haematological malignancy patients. *Hong Kong Med J.* 2015;21(1):10-5.
8. Prasad M, Chinnaswamy G, Arora B, Vora T, Hawaldar R, Banavali S. Risk predictors for adverse outcome in pediatric febrile neutropenia: Single center experience from a low and middle-income country. *Indian J Cancer.* 2014;51(4):432-7.
9. Owolabi DK, Rowland R, King L, Miller R, Hegde GG, Shang J, et al. A comparison of ED and direct admission care of cancer patients with febrile neutropenia. *Am J Emerg Med.* 2015;33(7):966-9.
10. Jacob LA, Lakshmaiah KC, Govindbabu K, Suresh TM, Lokanatha D, Sinha M, 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):464-8.
11. Mitchell S, Li X, Woods M, Garcia J, Hebard-Massey K, Barron R, et al. Comparative effectiveness of granulocyte colony-stimulating factors to prevent febrile neutropenia and related complications in cancer patients in clinical practice: A systematic review. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(5):702-16.
12. Lalami Y, Klastersky J. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: An overview about well-established and recently emerging clinical data. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;120:163-79.
13. Kumar P, Bajpai J, Shetty N, Medekar A, Kurkure PA, Ghadyalpatil N, et al. Management of febrile neutropenia in malignancy using the MASCC score and other factors: Feasibility and safety in routine clinical practice. *Indian J Cancer.* 2014;51(4):491-5.
14. Butts AR, Bachmeier CC, Dressler EV, Liu M, Cowden A, Talbert J, et al. Association of time to antibiotics and clinical outcomes in adult hematologic malignancy patients with febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23(4):278-83.
15. Weycker D, Barron R, Kartashov A, Legg J, Lyman GH. Incidence, treatment, and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the inpatient and outpatient settings. *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(3):190-8.
16. Aapro M, Boccia R, Leonard R, Camps C, Campone M, Choquet S, et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer.* 2017;25(11):3295-304.
17. Thursky KA, Worth LJ. Can mortality of cancer patients with fever and neutropenia be improved? *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(6):505-13.
18. Noronha V, Joshi A, Patil VM, Bhosale B, Muddu VK, Banavali S, et al. Pattern of infection, therapy, outcome and risk stratification of patients with febrile neutropenia in a tertiary care oncology hospital in India. *Indian J Cancer.* 2014;51(4):470-4.
19. Ahn S, Lee YS, Lee JL, Lim KS, Yoon SC. A new prognostic model for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(1):46-52.

20. Kelly RS, Lasky-Su J, Yeung SJ, Stone RM, Caterino JM, Hagan SC, et al. Integrative omics to detect bacteremia in patients with febrile neutropenia. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197049.
21. Carmona A, Jiménez P, Virizuela J, Sánchez M, Ayala F. The time has come for new models in febrile neutropenia: a practical demonstration of the inadequacy of the MASCC score. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(9):1084-90.
22. Lyman GH, Poniewierski MS. A patient risk model of chemotherapy-induced febrile neutropenia: Lessons learned from the ANC Study Group. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(12):1543-50.
23. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
24. Rajendranath R, Balasubramanyam VK, Vijayakumar V, Ganesan P, Tenali GS. 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):481-6.
25. Knight T, Ahn S, Rice TW, Cooksley T. Acute oncology care: A narrative review of the acute management of neutropenic sepsis and immune-related toxicities of checkpoint inhibitors. *Eur J Intern Med*. 2017;45:59-65.
26. Krzyzanowska MK, Walker-Dilks C, Morris AM, Gupta R, Halligan R, Kouroukis CT, et al. Approach to evaluation of fever in ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2016; 51:35-45.
27. van Dalen EC, Mank A, Leclercq E, Mulder RL, Davies M, Kersten MJ, et al. Low bacterial diet versus control diet to prevent infection in cancer patients treated with chemotherapy causing episodes of neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD006247
28. Neshler L, Rolston KV. The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection*. 2014;42(1):5-13
29. Kim JS, Cheong JW, Kim YK, et al. The relationship between the success rate of empirical antifungal therapy with intravenous itraconazole and clinical parameters, including plasma levels of itraconazole, in immunocompromised patients receiving itraconazole oral solution as prophylaxis: a multicenter, prospective, open-label, observational study in Korea. *Ann Hematol*. 2014;93(1):33-42.
30. Fung M, Kim J, Marty FM, Schwarzwinger M, Koo S. Meta-analysis and cost comparison of empirical versus pre-emptive antifungal strategies in hematologic malignancy patients with high-risk febrile neutropenia. *PLoS One*. 2015;10(11):e0140930.
31. Wang X, Guo G, Cai R, He P, Zhang M. Utility of serum galactomannan antigen testing combined with chest computed tomography for early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies with febrile neutropenia after antifungal drug treatment. *J Int Med Res*. 2018;300060518811472.
32. García de Guadiana L, Español I, Cerezuola P, et al. Value of lipopolysaccharide binding protein as diagnostic marker of infection in adult cancer patients with febrile neutropenia: comparison with C-reactive protein, procalcitonin, and interleukin 6. *Support Care Cancer*. 2015;23(7):2175-82.
33. Le Clech L, Talarmin JP, Couturier MA, et al. Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(7):539-49.
34. Poprawski DM, Chan J, Barnes A, Koczwara B. Retrospective audit of neutropenic fever after chemotherapy: how many patients could benefit from oral antibiotic management? *Intern Med J*. 2018;48(12):1533-5.
35. Ponraj M, Dubashi B, Harish BH, et al. Cefepime vs. cefoperazone/sulbactam in combination with amikacin as empirical antibiotic therapy in febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2018;26(11):3899-08.
36. Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Hori D, Kishimoto K, Kobayashi K. A prospective randomized trial comparing piperacillin/tazobactam with meropenem as empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic children and adolescents with hematologic and malignant disorders. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(6).
37. Zhai W, Zhang X, Wei J, et al. A prospective observational study of antibiotic therapy in febrile neutropenia patients with hematological malignancies from multiple centers in Northeast China. *Int J Infect Dis*. 2015;37:97-103.
38. Nakane T, Tamura K, Hino M, et al. Cefozopran, meropenem, or imipenem-clastatin compared with cefepime as empirical therapy in febrile neutropenic adult patients: A multicenter prospective randomized trial. *J Infect Chemother*. 2015;21(1):16-22.
39. Takaoka K, Nannya Y, Shinohara A, Arai S, Nakamura F, Kurokawa M. A novel scoring system to predict the incidence of invasive fungal disease in salvage chemotherapies for malignant lymphoma. *Ann Hematol*. 2014;93(10):1637-44.
40. Sosa R, Li S, Molony JT, Liu J, Stryker S, Collins AJ. Use of prophylactic growth factors and antimicrobials in elderly patients with cancer: a review of the Medicare database. *Support Care Cancer*. 2017;25(10):3123-32.
41. Tunyapanit W, Chelae S, Laoprasopwattana K. Does ciprofloxacin prophylaxis during chemotherapy induce intestinal microflora resistance to ceftazidime in children with cancer? *J Infect Chemother*. 2018;24(5):358-62.
42. Kanbayashi Y, Ishikawa T, Kanazawa M, et al. Predictive factors in patients eligible for pegfilgrastim prophylaxis focusing on RDI using ordered logistic regression analysis. *Med Oncol*. 2018;35(4):55.
43. Chen J, Pan Y. The safety and clinical efficacy of recombinant human granulocyte colony stimulating factor injection for colon cancer patients undergoing chemotherapy. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2017;63(12):1061-4.
44. Aapro M, Boccia R, Leonard R, et al. Refining the role of pegfilgrastim (a long-acting G-CSF) for prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: consensus guidance recommendations. *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3295-304.
45. Argnani L, Broccoli A, Pellegrini C, Casadei B, Zinzani PL. Outpatient experience with biosimilar filgrastim in patients with lymphoid neoplasm: Lessons from daily clinical practice. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):918-20.
46. Gascón P, Aapro M, Ludwig H, et al. Treatment patterns and outcomes in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile) neutropenia with biosimilar filgrastim (the MONITOR-GCSF study). *Support Care Cancer*. 2016;24(2):911-25.
47. Cortés JA, Cuervo S, Gómez CA, Bermúdez D, Martínez T, Arroyo P. 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. *Biomedica*. 2013;33(1):70-7.

AQ2

Author Queries???

AQ1:Kindly check English article type

AQ2:AUTOR, Hasta 6 autores, et al. Por favor revisar las referencias y cporregir. Gracias Si las referencias incluyen más de seis autores, enlistar los primeros seis en estilo MedLine (ejemplo: Ramírez-Castro CS) seguido de "et al." Gracias