

La neutropenia: una revisión narrativa.

Neutropenia: a narrative review.

*Correspondencia:

marioarguello21@hortmail.com

Dirección: el Periodista 11, Edif. Clínica Kennedy Sección Omega
Guayaquil; Guayas. Apt. Postal 090512.

Guayaquil - Ecuador. Teléfono: [593] 983375511.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: Mayo 17, 2023

Aceptado: Junio 20, 2023

Publicado: Agosto 15, 2023

Editor: Dra. Lorena Sandoya

Membrete bibliográfico:

Arguello M, Pulla E. La neutropenia: una revisión narrativa. Revista Oncología (Ecuador) 2023;33(2):112-120.

ISSN: 2661-6653

DOI: <https://doi.org/10.33821/704>

SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER-ECUADOR.

 Copyright 2023, Mario Andrés Arguello Santacruz, Efraín Pulla Cadmilema. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Creative Commons Attribution License BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original.

Mario Andrés Arguello Santacruz ^{1*} , Efraín Pulla Cadmilema ² 

1. Guayaquil Oncotherapy Cancer Center, Guayaquil, Ecuador.
2. Centro de Salud Tipo A de Alausí, Ministerio de Salud Pública del Chimborazo, Ecuador.

Resumen

Introducción: La Neutropenia constituye una de las complicaciones más comunes en pacientes que reciben tratamiento sistémico con quimioterapia, siendo esta una población heterogénea; por lo tanto su presentación clínica es inespecífica, pudiendo presentarse de manera asintomática o inclusive evidenciar cuadros muy severos con signos de sepsis grave. Ante lo referido, en la actualidad los grupos de trabajo requieren determinar de manera consistente los diferentes factores de riesgo que contribuyen a la presentación de neutropenia, con el objetivo de estratificar de manera óptima al paciente y así disminuir complicaciones.

Puntos importantes: Este trabajo se enfatiza en analizar los factores de riesgo; tanto del paciente, la enfermedad y el tratamiento; de acuerdo a los sistemas de estratificación como MASCC, CISNE. Además se evaluaron los fundamentos clínicos y microbiológicos para categorizar al paciente e incluir medidas de soporte profiláctico a los grupos con mayor fragilidad, disminuyendo el alto riesgo de complicaciones severas.

Conclusión: La neutropenia es un evento adverso indeseable en el manejo del tratamiento oncohematológico. Los sistemas de estratificación de riesgos MASCC y CISNE son herramientas útiles para seleccionar pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, otros factores, como el tipo de tumor y el tipo de infección, pueden influir en la estratificación. Por lo tanto, es importante manejar a cada paciente de forma individualizada. El inicio de la profilaxis antimicrobiana y el uso de FECG pueden ayudar a reducir la morbimortalidad.

Palabras claves:

DeCS: Neutropenia, Neutropenia Febril Inducida por Quimioterapia, Filgrastim, Profilaxis Antibiótica.

DOI: 10.33821/704

Abstract

Introduction: Neutropenia is one of the most common complications in patients receiving systemic treatment with chemotherapy; this is a heterogeneous population; therefore, its clinical presentation is non-specific, being able to present asymptotically or even show severe symptoms with signs of severe sepsis. Given those above, the working groups need to consistently determine the different risk factors that contribute to the presentation of neutropenia to stratify the patient and thus reduce complications optimally.

Important points: This work emphasizes the analysis of risk factors; both the patient, the disease, and the treatment; according to stratification systems such as MASCC and CISNE. In addition, the clinical and microbiological foundations were evaluated to categorize the patient and include prophylactic support measures for the most frail groups, reducing the high risk of severe complications.

Conclusion: Neutropenia is an undesirable adverse event in managing oncohematological treatment. The MASCC and CISNE risk stratification systems are valuable tools for selecting low-risk patients. However, other factors, such as the type of tumor and infection, may influence the stratification. Therefore, it is essential to manage each patient individually. The initiation of antimicrobial prophylaxis and the use of FECCG can help reduce morbidity and mortality.

Keywords:

MESH: Neutropenia, Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia, Filgrastim, Antibiotic Prophylaxis.

DOI: 10.33821/704

Introducción

Las infecciones siguen siendo una complicación frecuente en el cuidado de los pacientes con cáncer, especialmente en aquellos que sufren neutropenia durante el curso de su enfermedad.

Las complicaciones más frecuentes en los pacientes con tratamiento quimioterápico es la Neutropenia. Según Ricardo Rabagliati B, et al. aproximadamente en el 40 % de ellos se observa dicha complicación [1]; lo que lleva al paciente al abandono de tratamiento, retraso de los ciclos subsecuentes, hospitalizaciones prolongadas y a su vez aumentar la morbimortalidad [2].

Desde los años 60 la neutropenia se ha encaminado como el principal factor que predice a la infección en el paciente con cáncer, por lo tanto, enfrentarnos a esta complicación representa un reto, con el objetivo de disminuir los factores de riesgo que lo predispone [3].

En un estudio de cohorte prospectivo "Patrones de toxicidad asociada a la quimioterapia y atención de apoyo en la práctica oncológica de EE. UU", se evidencia que en el 6 % de los adultos con tumores sólidos tratados con quimioterapia mielosupresora presentaran neutropenia, siendo está una de las toxicidades importantes asociadas al tratamiento [4].

Freifeld et al en su análisis destaca que los pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia tendrán una neutropenia que dura menos de 7 días, y solo entre el 5 % y el 30 % tendrán neutropenia febril y las infecciones documentadas clínicamente ocurren en 20 % a 30% de los episodios febriles; siendo el tracto intestinal, los pulmones y la piel, los sitios más comunes de infección [5].

La neutropenia se considera una urgencia diagnóstica y terapéutica, manejo que ha evolucionado a raíz de diversas recomendaciones de sociedades científicas y a los resultados evidenciados por las mismas.

Al enfrentarnos con esta complicación debemos mantener un enfoque alrededor de los 3 pilares fundamentales que son: diagnóstico temprano, terapéutica prioritaria y la evaluación minuciosa; manteniendo un manejo individualizado de esta complicación potencialmente grave, en beneficio del paciente [3].

La presente revisión permite establecer parámetros sencillos de profilaxis y prevención de la Neutropenia.

Definiciones

Según la Red Nacional Comprehensiva de Cáncer de los Estados Unidos (NCCN), la neutropenia se define como valor absoluto de neutrófilos (VAN) <1000 células/microL, y la neutropenia grave generalmente se define como un VAN <500 células/microL o un VAN 1000 que se espera que disminuya a <500 células/microL durante las próximas 48 horas. La susceptibilidad de desarrollar infección asociada aumenta a medida que el recuento de neutrófilos cae por debajo de 500 células/microL y es mayor en aquellos con una duración prolongada mayor a 7 días [5].

La neutropenia puede progresar a Neutropenia Febril (NF) por lo que la Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas (IDSA) define la fiebre como aumento de la temperatura ≥ 38.3 °C tomada de manera oral, o a una temperatura ≥ 38.0 °C que dure por un período de 1 hora [6].

La NF es la complicación más frecuente en los pacientes, tanto para tumores sólidos como hematológicos; siendo los últimos lo que presentan mayor predisposición, aumentado a su vez los índices de morbimortalidad por esta causa.

Estratificación de riesgo

La Neutropenia se considera una emergencia médica, debido a que las infecciones bacterianas pueden mostrar una progresión fulminante; de la misma manera, la mortalidad aumenta con cada hora de terapia retrasada, como en cualquier paciente séptico. De tal forma que el reconocimiento temprano mejora la probabilidad de supervivencia en los pacientes con riesgo de sepsis neutropénica.

La Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas refiere que la estratificación es de crucial importancia realizarla de manera prioritaria, ya que está centrada en identificar riesgos que conllevan aumentar la morbilidad. Esta evaluación además nos dirige al manejo terapéutico prioritario, incluyendo la necesidad de antibióticos intravenosos y hospitalizaciones prolongadas. De acuerdo a estas evaluaciones, las clasificaciones de alto riesgo requieren hospitalizaciones prolongadas con antibióticos de amplio espectro [7]; mientras que los de bajo riesgo requieren un manejo ambulatorio después de un período de observación o un breve ingreso hospitalario.

Se ha evaluado al menos 3 categorías de riesgos para dicha evaluación [8].

- Riesgo de desarrollar Neutropenia Febril.
- Riesgo de desarrollar complicaciones severas.
- Riesgo de falta de respuesta al manejo.

Riesgo de desarrollar Neutropenia febril.

John R. Wingard en la descripción general de los síndromes de fiebre neutropénica y la Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas determina ciertos factores que determinan la presentación de una neutropenia febril [2]:

- Edad mayor a 65 años.
- Ser mujer.
- Presencia de comorbilidades (enfermedades crónicas)
- ECOG bajo.
- Desnutrición.

Factores determinados por la enfermedad:

- LDH aumentada.
- Mieloptisis.
- Estadios avanzados de la enfermedad.

Factores determinados por el tratamiento:

- Neoplasias que requieran administración de dosis intensificadas de quimioterapia.
- El no uso profiláctico de Factores estimulantes de colonias de granulocitos (FECG).
- Uso de regímenes citotóxicos.

Riesgo de desarrollar complicaciones severas.

Los sistemas de puntuación validados para determinar el riesgo de complicaciones severas incluyen: Talcott, puntuación de la Asociación Multinacional para el Cuidado de Apoyo en el Cáncer (MASCC) y la puntuación del Índice Clínico de Neutropenia Febril Estable (CISNE). Sistemas que asumen los estados de neutropenia y fiebre, sin evaluar el grado o la duración.

Además de los ítems categorizados en estas diferentes escalas, también se debe realizar una exhausta evaluación del riesgo de transmisión de SARS-CoV-2, predisponiendo al paciente al síndrome respiratorio agudo severo secundario a la presencia de este virus, lo que condiciona complicaciones y secuelas severas e irreversibles [9].

Talcott en su revisión demuestra 4 grupos de riesgo que comprenden.

- Grupo I, pacientes con ingreso por otra causa.
- Grupo II, pacientes con neutropenia febril con comorbilidades ya establecidas.
- Grupo III, pacientes únicamente con leucemia que no han entrado en remisión tras su tratamiento.
- Grupo IV, comprende al resto de pacientes.

Los pacientes de alto riesgo comprenden los grupos I-III y de bajo riesgo los del grupo IV. Cabe recalcar que estos presentan un pobre valor de interpretación por el elevado número de pacientes hematológicos, distorsionando el valor para tumores sólidos [10].

MASCC definido como un sistema de puntuación en los que destaca diversos factores de riesgo para clasificar las complicaciones severas, en estos se incluyen edad, carga de la enfermedad, hipotensión, enfermedad pulmonar activa, tipo de cáncer, deshidratación con requerimiento de compensación y la presentación del inicio de la fiebre [11]. Esta estratificación tiene un valor máximo de 26 puntos, siendo de este el valor más alto como mejor pronóstico y, por lo tanto, se define de bajo riesgo a la puntuación >21 y de alto riesgo <21 , considerando a este grupo de intervención prioritaria e inclusive para manejo hospitalario. A su vez, el índice de riesgo MASCC puede predecir la probabilidad de muerte; con una puntuación <15 : 29 %, ≥ 15 pero <21 : 9 %, ≥ 21 : 2 % [2].

El sistema CISNE es un modelo de predicción clínica que se utiliza para predecir resultados graves en pacientes de presunto bajo riesgo. La escala CISNE fue validado en pacientes con tumores sólidos sometidos a quimioterapias de intensidad leve a moderada que experimentan neutropenia febril [12]. En función a su puntaje se estratifica como:

- Clase I. Bajo riesgo. 0 puntos.
- Clase II. Riesgo intermedio. 1 a 2 puntos.
- Clase III Alto riesgo. ≥ 3 puntos.

Además de los sistemas de estratificación de riesgo antes mencionados, se debe evaluar aún más los factores relacionados con el paciente como estado nutricional y estado psicoemocional. La quimioterapia y la intensidad de dosis también está íntegramente relacionado con el riesgo de presentar NF, se considera de alto riesgo a un grado de toxicidad mayor al 20 % en paciente sin tratamiento y riesgo intermedio entre un 10 y 20 % [13].

El papel de la profilaxis antimicrobiana

John R. Wingard M, et al. revela que, durante la neutropenia, la bacteriemia es el único signo de infección, y la mayoría de estas surgen de la flora endógena del paciente, y únicamente entre el 10 al 25 % de los pacientes se identifica una fuente infecciosa específica [2].

La Sociedad Internacional de Huéspedes Inmunocomprometidos y Eric Bow, en la descripción de los síndromes de fiebre por neutropenia, realiza observaciones sobre las infecciones bacterianas, considerando a los gérmenes gram negativos como factores predisponentes a infecciones graves. De los patógenos bacterianos más comunes se encuentran en particular la *Pseudomona aeruginosa*, sin menospreciar a gérmenes gram positivas, incluyendo los más comunes *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* y estreptococos; además la presencia de gérmenes resistentes y nosocomiales aislados en paciente neutropénicos con cáncer [14]. Estableciendo así que la proporción de bacterias Gram positivas y gram-negativa como causa de bacteriemia se mantiene en aproximadamente 60:40 % [15].

Gardner A y SYCho, HY C en su revisión Infección fúngica oportunista en pacientes con cáncer, manifiesta que los patógenos fúngicos en neutropenia, su presentación es poco frecuente y rara vez son causa del primer episodio febril; sin embargo, las infecciones fúngicas invasivas ocurren de manera tardía como agente etiológico de fiebre neutropénica persistente o recurrente [16]. Los gérmenes fúngicos específicos se identifican como causas de fiebre persistente o recurrente más allá de la primera semana de neutropenia. La *Cándida* y el *Aspergillus* representa la mayor causa de infecciones invasivas durante la neutropenia [17-20].

SYCho, HY Choi. En un estudio de autopsias de pacientes que murieron después de una neutropenia febril prolongada entre 1966 y 1975, el 69 % de los pacientes tenían evidencia de infecciones fúngicas invasivas [21].

Ante lo descrito, muchos investigadores han tratado de determinar si la administración de agentes antibacterianos profilácticos tiene un efecto beneficioso sobre los resultados clínicos. Las fluoroquinolonas se han estudiado más extensamente y se prefiere en pacientes con alto riesgo de neutropenia y mayor riesgo de infección.

Leibovici L, et al. evalúan un metanálisis del 2012 de 109 ensayos aleatorizados de pacientes neutropénicos donde se valora si la administración de agentes antibacterianos profilácticos aporta un efecto beneficioso, evidenciado que la profilaxis con antibióticos se asoció con una incidencia significativamente menor de fiebre, menos infecciones documentadas clínica y microbiológicamente [22]. Con base en los datos analizados se sugiere la profilaxis con Fluoroquinolonas para paciente neutropénicas de alto riesgo y que reciban esquemas de quimioterapia con intensidad de dosis altas [23].

Gafter-Gvili A en una revisión sistemática con metanálisis de quimioprofilaxis antibacteriana basada en fluoroquinolonas en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas del grupo de la Conferencia Europea sobre Infecciones en Leucemia publicados entre 2006 y 2014 informó menos episodios febriles y menos infecciones del torrente sanguíneo, pero no demostró beneficio sobre la mortalidad por todas las causas [23].

El ASCO y la IDSA recomiendan considerar la profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes con alto riesgo de neutropenia y no se recomienda la combinación con otro antibiótico con actividad contra gram positivos, si bien reduce la fiebre, pero no afecta la mortalidad relacionada con la infección. Sin embargo, profilaxis con fluoroquinolonas se asoció con tendencias a tasas más altas de colonización con bacterias resistentes [5].

El rol de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FECG)

Bow Ed, et al. enfatiza que varios ensayos que respaldan el uso de FECG en el contexto de la quimioterapia de dosis densa para tumores sólidos como tumores hematológicos, el beneficio es amplio en todas las indicaciones, ya que disminuye la incidencia, duración de la neutropenia grave y además el tiempo hasta la recuperación del VAN [15].

La evidencia sugiere que los FECG deben ser administrados de 1 a 3 días después de la quimioterapia, dando como resultado un menor riesgo de infección, lo que lleva a una reducción significativa de los eventos relacionados con infecciones y uso de antibióticos [19].

El uso profiláctico de FECG para reducir el riesgo de neutropenia está indicado cuando el riesgo es aproximadamente del >20 %. Se recomienda la profilaxis primaria para la prevención de la neutropenia febril en pacientes que tienen un alto riesgo en función de la edad, el historial médico, las características de la enfermedad y la toxicidad del esquema de quimioterapia [20, 24].

Conclusiones

La neutropenia se ha considerado como un evento adverso indeseable en el manejo del tratamiento Oncohematológico. Brindar el manejo clínico efectivo es parte de la tarea; sin embargo, las medidas para disminuir los eventos se convierten en un reto, por lo que categorizar al paciente de acuerdo a la estratificación de riesgos es imprescindible.

Si bien existen 2 sistemas pronósticos estudiados MASCC y CISNE, la sensibilidad fue muy superior a la especificidad en ambas escalas y las dos coinciden en un alto valor predictivo negativo, por lo que se considera una herramienta útil para seleccionar pacientes de bajo riesgo, en cambio, otros factores no incluidos en estas escalas, como son el tipo de tumor y el tipo de infección podrían interferir en la estratificación, por lo que; debemos considerar que el paciente debe ser manejado de forma individualizada, considerando siempre su calidad de vida y factores psicoemocionales que contribuyen a las complicaciones; además, se debe plantear como objetivo primordial, disminuir la morbimortalidad, por lo que; el inicio de profilaxis antimicrobiana debe ser muy efectiva para pacientes que reciban tratamiento con intensificación de dosis, sin embargo; hay que considerar el riesgo la aparición de organismos resistentes como un factor que afecta la elección de la terapia empírica. El uso de FECG se recomienda en paciente de alto riesgo y que reciban tratamientos con riesgo de toxicidad mielóide mayor 20 %, ya que reduce la gravedad de la neutropenia y el periodo de recuperación del mismo.

Nota del Editor

La Revista Oncología (Ecuador) permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.

Abreviaturas

ASCO: American Society of Clinical Oncology.

CISNE: Índice Clínico de Neutropenia Febril Estable.

FECG: Factor estimulante de colonias de granulocitos.

IDSA: Infectious Diseases Society of America.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

MASCC: Asociación Multinacional para el Cuidado de Apoyo en el Cáncer.

NCCN: Red Nacional Comprehensiva de Cáncer de los Estados Unidos.

NF: Neutropenia febril.

VAN: valor absoluto de neutrófilos

Información administrativa

Archivos Adicionales

Ninguno declarado por los autores.

Agradecimientos

No aplica.

Contribuciones de los autores

Mario Andrés Arguello Santacruz: Conceptualización, análisis formal, investigación, administración del proyecto, redacción del borrador original.

Efraín Pulla Cadmilema: Conceptualización, análisis formal, investigación, administración del proyecto, redacción del borrador original.

Ambos autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Financiamiento

Ninguno.

Disponibilidad de datos y materiales

Existe la disponibilidad de datos bajo solicitud al autor de correspondencia. No se reportan otros materiales.

Declaraciones

Aprobación del comité de ética

No requerido para revisiones narrativas.

Consentimiento para publicación

No se requiere cuando no se publican imágenes, resonancias o estudios tomográficos de pacientes específicos.

Conflictos de interés

El autor declara que no tienen ningún conflicto de competencia o interés.

Referencias

1. Rabagliati R, Bertin P, Cerón I, Rojas H, Domínguez I, Vera Á, et al. Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma: Estudio de cohorte en hospitales público y privado de Santiago, Chile. *Rev. Chil. Infectol.* 2014;31(6):721-728. doi: [10.4067/S0716-10182014000600013](https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000600013).
2. Wingard J. Risk assessment of adults with chemotherapy-induced neutropenia. *UpToDate* 2022;2(19):0-1. [mascc](https://www.uptodate.com/consult/question?content_id=127187).
3. Alcarraz C, Gil-Olivares F, Banda-Flores Claudia, Rabanal-Carretero Connie, Seas-Ramos Carlos, Ochoa-Woodell Theresa et al. Manejo multidisciplinario de la Neutropenia Febril: Consenso Institucional. Lima, Perú. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA* 2021;14(2):236-241. Doi: [Alcarraz/UTF-8](https://doi.org/10.33821/704)
4. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, Kuderer NM, Wogu AF, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study. *Cancer Med.* 2014 Apr;3(2):434-44. doi: [10.1002/cam4.200](https://doi.org/10.1002/cam4.200). Epub 2014 Feb 17. PMID: 24706592; PMCID: PMC3987093.
5. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, Achufusi A, Armand P, Berkenstock MK, et al. Management of Immunotherapy-Related Toxicities, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022 Apr;20(4):387-405. doi: [10.6004/jnccn.2022.0020](https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0020). PMID: 35390769.
6. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, Kuderer NM, Langston AA, Marr KA, Rolston KV, Ramsey SD. 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 Feb 20;31(6):794-810. doi: [10.1200/JCO.2012.45.8661](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.8661). Epub 2013 Jan 14. PMID: 23319691.
7. Taplitz RA, Kennedy EB, Flowers CR. 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 Summary. *J Oncol Pract.* 2018 Apr;14(4):250-255. doi: [10.1200/JOP.18.00016](https://doi.org/10.1200/JOP.18.00016). Epub 2018 Mar 8. PMID: 29517953.
8. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist.* 2005 Jun-Jul;10(6):427-37. doi: [10.1634/theoncologist](https://doi.org/10.1634/theoncologist). 10-6-427. PMID: 15967836.
9. Cooksley T, Font C, Scotte F, Escalante C, Johnson L, Anderson R, Rapoport B. Emerging challenges in the evaluation of fever in cancer patients at risk of febrile neutropenia in the era of COVID-19: a MASCC position paper. *Support Care Cancer.* 2021 Feb;29(2):1129-1138. doi: [10.1007/s00520-020-05906-y](https://doi.org/10.1007/s00520-020-05906-y). Epub 2020 Nov 23. PMID: 33230644; PMCID: PMC7682766.
10. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol.* 1992 Feb;10(2):316-22. doi: [10.1200/JCO.1992.10.2.316](https://doi.org/10.1200/JCO.1992.10.2.316). PMID: 1732432.
11. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, Gallagher J, Herrstedt J, Rapoport B, Rolston K, Talcott J. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000 Aug;18(16):3038-51. doi: [10.1200/JCO.2000.18.16.3038](https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.16.3038). PMID: 10944139.
12. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 10;33(5):465-71. doi: [10.1200/JCO.2014.57.2347](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.2347). Epub 2015 Jan 5. PMID: 25559804.
13. Rivas J. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *GAMO* 2016;15(4):212-221. [2016/15_4](https://doi.org/10.33821/704)

14. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):e56-93. doi: [10.1093/cid/cir073](https://doi.org/10.1093/cid/cir073). PMID: 21258094.
15. Wingard J, Bow E, Hall K, Bond S. Overview of neutropenic fever syndromes. *UpToDate* 2023;5(2):0-1. [uptodate](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenic-fever-syndromes).
16. Frater JL. How I investigate neutropenia. *Int J Lab Hematol*. 2020 Jun;42 Suppl 1:121-132. doi: [10.1111/ijlh.13210](https://doi.org/10.1111/ijlh.13210). PMID: 32543073.
17. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, Borthakur G, Garcia-Manero G, Pierce S, Brandt M, Estey E. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5684-8. doi: [10.1200/JCO.2008.16.4681](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.4681). Epub 2008 Oct 27. PMID: 18955453; PMCID: PMC4879706.
18. Wingard J, Bow E, Hall K, Bond S. Prophylaxis of infection during chemotherapy-induced neutropenia in high risk adults. *UpToDate* 2023;6(22):0-1. [uptodate](https://www.uptodate.com/contents/prophylaxis-of-infection-during-chemotherapy-induced-neutropenia-in-high-risk-adults).
19. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, Goldberg JM, Khatcheressian JL, Leigh NB, Perkins CL, Somlo G, Wade JL, Wozniak AJ, Armitage JO; American Society of Clinical Oncology. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 1;33(28):3199-212. doi: [10.1200/JCO.2015.62.3488](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488). Epub 2015 Jul 13. PMID: 26169616.
20. Dale DC, Crawford J, Klippel Z, Reiner M, Osslund T, Fan E, Morrow PK, Allcott K, Lyman GH. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Support Care Cancer*. 2018 Jan;26(1):7-20. doi: [10.1007/s00520-017-3854-x](https://doi.org/10.1007/s00520-017-3854-x). Epub 2017 Sep 22. PMID: 28939926; PMCID: PMC5827957.
21. Cho SY, Choi HY. Opportunistic fungal infection among cancer patients. A ten-year autopsy study. *Am J Clin Pathol*. 1979 Oct;72(4):617-21. doi: [10.1093/ajcp/72.4.617](https://doi.org/10.1093/ajcp/72.4.617). PMID: 495566.
22. Leibovici L, Paul M, Cullen M, Bucaneve G, Gafter-Gvili A, Fraser A, Kern WV. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer*. 2006 Oct 15;107(8):1743-51. doi: [10.1002/cncr.22205](https://doi.org/10.1002/cncr.22205). PMID: 16977651.
23. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, Kremer LC, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1(1):CD004386. doi: [10.1002/14651858.CD004386.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004386.pub3). PMID: 22258955; PMCID: PMC4170789.
24. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JA, Wingard JR; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):e56-93. doi: [10.1093/cid/cir073](https://doi.org/10.1093/cid/cir073). PMID: 21258094.