



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MÉDICO ABC

**ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO AL INGRESO
Y UN DESENLACE DESFAVORABLE EN PACIENTES CON
NEUTROPENIA Y FIEBRE EN EL CENTRO MÉDICO ABC.
MODELO PREDICTOR DE RIESGO.**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA. MARÍA JOSÉ REYES FENTANES

COORDINADOR CLÍNICO DE TESIS

COORDINADOR METODOLÓGICO DE TESIS

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ

MÉXICO, D. F. NOVIEMBRE, 2013.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia. A mis padres Víctor y Cristina que han sido los mejores guías a lo largo de mi vida, siempre cariñosos, atentos y al pendiente de mí. Por todo su apoyo, su amor incondicional, su integridad y ejemplo. Los amo y los admiro. Yo soy gracias a ustedes. Yo soy para ustedes. Este es el resultado de todo lo que me enseñaron. A mi hermano Fermín por su cariño y su presencia constante, por creer en mí y siempre demostrármelo. A mis sobrinos Valentina y Alan, son lo más bonito de mi vida.

A mi esposo Javier, que ha sido el mejor compañero. Gracias por todo el apoyo a lo largo de este camino, por dejarme ser y hacer lo que más me gusta y por entenderlo junto conmigo. Gracias por el tiempo, por tu comprensión y por los ánimos. Te amo y te admiro siempre.

Agradezco a todas las personas del hospital que me han acompañado a lo largo de la residencia: residentes, profesores del curso, médicos tratantes, internos, enfermeras. A todos los verdaderos amigos que he encontrado en ellos. En especial a Lemuel con el cual he tenido el honor de recorrer el camino para volvernos médicos y ahora especialistas y que ha sido el mayor apoyo en el día a día, tiene todo mi cariño y mi admiración.

En especial al Dr. Francisco Moreno Sánchez que siempre nos ha incitado a ser mejores médicos y mejores personas. Gracias por ser la cabeza de esta familia y por el grupo de trabajo que ha creado. Por su apoyo, tiempo y dedicación para que esta tesis se lograra y por su entusiasmo ante el proyecto.

DATOS GENERALES

1.1. TITULO DEL PROYECTO.
“ ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES DE RIESGO AL INGRESO Y UN DESENLACE DESFAVORABLE EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE EN EL CENTRO MÉDICO ABC. MODELO PREDICTOR DE RIESGO.”

1.2. AREA DE INVESTIGACION: **EPIDEMIOLOGÍA.**

1.3. SUBAREA DE INVESTIGACION: **MEDICINA INTERNA-INFECTOLOGÍA/HEMATO-ONCOLOGÍA.**

1.4. LINEA DE INVESTIGACIÓN: **EMERGENCIAS ONCOLÓGICAS.**

DISEÑO DEL ESTUDIO

3.1. TIPO DE INVESTIGACION.

EXPERIMENTAL	----
CUASI-EXPERIMENTAL	----
OBSERVACIONAL	_X_

3.2 TIPOS DE DISEÑOS.

EXPERIMENTO O ENSAYO CLINICO	----
ESTUDIO DE COHORTE	----
ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES	----
ESTUDIO TRANSVERSAL	_X_

3.3. CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO.

ANALITICO	----	DESCRIPTIVO	_X_
LONGITUDINAL	----	TRANSVERSAL	_X_
PROSPECTIVO	----	RETROSPECTIVO	_X_

INTRODUCCIÓN

En los pacientes oncológicos, existen defectos en la respuesta inmunológica ante las infecciones por diversas causas. Las principales causas son la enfermedad hematológica y/o oncológica de base y los tratamientos de quimioterapia que se utilizan para el tratamiento de ésta. Como sabemos la capacidad de un microorganismo de causar enfermedad depende de su propia virulencia y de la competencia inmunológica e integridad de las barreras de defensa del huésped. Con la introducción de nuevos tratamientos oncológicos la evolución en los perfiles infecciosos y microbiológicos de estos pacientes presenta nuevos retos en su manejo. La neutropenia es uno de los mecanismos más identificados que comprometen el estado inmunológico de los pacientes oncológicos.

Los episodios de fiebre en pacientes con neutropenia inducida por la neoplasia de base o por el régimen de quimioterapia se relacionan con infecciones graves que pueden poner en riesgo la vida de este grupo de pacientes. La fiebre puede ser el único signo de infección ya que en este grupo de pacientes los signos de inflamación pueden estar atenuados. Se trata de una emergencia oncológica que requiere del uso empírico de antibióticos de amplio espectro de forma temprana. A pesar de importantes avances en la prevención y tratamiento de la neutropenia y fiebre, esta condición continúa siendo una de las complicaciones más temidas, la principal causa de hospitalización por emergencia oncológica, una causa mayor de morbilidad y mortalidad, una fuente de gastos de recursos en salud y compromete la eficacia de los tratamientos oncológicos al retrasar y disminuir las dosis de quimioterapia.

Todas estas razones hacen que actualmente se busque clasificar a los pacientes en grupos de riesgo de acuerdo a sus características para hacer más eficientes los tratamientos, disminuir riesgos para el paciente y disminuir costos para los sistemas de salud. Los pacientes de bajo riesgo pueden usar esquemas de manejo simplificados sin comprometer la efectividad de éstos. La cuestión principal es determinar de forma segura qué pacientes se encuentran en riesgo bajo de desarrollar complicaciones durante el episodio y cuáles se encuentran en el grupo de riesgo elevado que requerirán un manejo agresivo inicial.

Comenzaremos por la descripción general de la condición de neutropenia y fiebre.

DEFINICIONES

Fiebre y neutropenia se define por una temperatura oral mayor de 38.5°C o dos lecturas consecutivas mayores de 38° por dos horas y un recuento absoluto de neutrófilos menor de 500 céls/mm³ o en disminución y que se espera que disminuya por debajo de 500 céls/mm³.ⁱ

La neutropenia prolongada se define por una duración mayor de 7 días.

La neutropenia profunda ó grave se define por neutrófilos menores de 100 céls/mm³.

Bacteremia se define como la presencia de aislamiento microbiológico en hemocultivos.

EPIDEMIOLOGÍA ACTUAL

En pacientes con neutropenia la fiebre se presenta en el 10-50% de pacientes con tumores sólidos y en más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas, durante uno o más ciclos de neutropenia inducida por quimioterapia.

En la mayoría de los pacientes no se encuentra una etiología infecciosa documentada. Sólo en el 20% a 30% de los episodios se encuentran infecciones clínicamente documentadas.

La presencia de bacteremia documentada es un factor directamente relacionado con la mortalidad del episodio de neutropenia y fiebre. En 10 al 25% de los episodios se presenta bacteremia y de forma predominante en pacientes con neutropenia profunda y prolongada.

En promedio los tratamientos tienen una duración entre 7 y 12 días y un costo aproximado de 1500 dlls al día.

La mortalidad general de neutropenia y fiebre es del 10%. Dependiendo del tipo de neoplasia la mortalidad en pacientes con neoplasias sólidas es del 5% y en neoplasias

hematológicas es del 11%. El pronóstico empeora en pacientes con bacteremia demostrada, lo que tiene las mayores tasas de mortalidad.

En los últimos años ha mejorado el tratamiento de los pacientes con neutropenia y fiebre, especialmente en el control de infecciones bacterianas, esto se ha visto reflejado en una disminución en la mortalidad por estas infecciones. Existen reportes en la literatura que demuestran esto. En 1962 McCabe realiza un estudio sobre bacteremia por gram negativos donde se reporta una mortalidad del 90%. En 1978 el primer estudio de la EORTC-IAG(European Organization for Research and Treatment of Cancer- International Antimicrobial Therapy Group) reporta una mortalidad mayor al 20% en pacientes con sepsis por gram negativos y mayor del 15% en sepsis por gram positivos. Esta misma organización reporta entre 1978 y 1994 una disminución de la mortalidad general de 21% a 7%. Actualmente la mortalidad a 30 días en sepsis por gram negativos es de 10% y por gram positivos del 6%. La pieza clave en la disminución de la mortalidad de estos pacientes surge del inicio temprano de tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro en cuanto el paciente neutropénico presenta fiebre.

MICROBIOLOGÍA ACTUAL

Se presenta bacteremia en el 35% de las infecciones en pacientes con neoplasias hematológicas y en el 20% de pacientes con neoplasias sólidas. El resto de infecciones son de otro origen, por ejemplo neumonías o infecciones polimicrobianas.

A partir de la década de 1980 se ha reportado un cambio en la prevalencia de bacteremias por gram negativos con predominio de las infecciones por gram positivos. Esto deriva principalmente de la toxicidad de los fármacos quimioterapéuticos que alteran las barreras mucosas de cavidad oral e intestinal, con incremento de infecciones por la flora de gram positivos de estos sitios. Otro factor importante es la frecuencia mayor de uso de catéteres permanentes comparado con décadas previas, con lo que se han incrementado las infecciones por cocos gram positivos. Otro factor importante es la presión selectiva de antibióticos con acción contra gram negativos como las cefalosporinas y fluorquinolonas que se han utilizado como profilaxis ante el episodio de neutropenia. La profilaxis con quinolonas disminuye las tasas de bacteremias pero también ha ocasionado un cambio en la etiología de

las infecciones de estos pacientes y predispone a bacteremias por streptococco ya que altera la flora habitual del tracto gastrointestinal. Estudios recientes están demostrando que la prevalencia de infecciones por gram negativos está resurgiendo, en el 2000 se publica el estudio de Gaytán-Martínez et al. con evidencia de Escherichia coli como el patógeno más frecuente en episodios de bacteremia en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre. En la revisión de la EORTC-ITG de 2001 se encontró un aumento en la tasa de bacteremia asociada a fiebre y neutropenia de 21% a 28% y un incremento en la proporción de bacteremia por gram negativos de 6.5% a 12%. Con estos datos se demuestra por qué el tratamiento empírico inicial de estos pacientes debe incluir cobertura para gram negativos, además son bacterias con gran virulencia y son la causa más común de infecciones fuera del torrente sanguíneo. Otro cambio que se ha detectado de forma reciente es el incremento en la prevalencia de bacterias resistentes como gram negativos productoras de BLEE, gram positivos resistentes a vancomicina y especies de Cándida resistentes a fluconazol.

La detección microbiológica se ve afectada por factores como profilaxis antimicrobiana y permanencia de catéteres venosos centrales. En pacientes que recibieron profilaxis bacteriana disminuye el porcentaje de aislamientos microbiológicos de 14% a 7% . Por otro lado la existencia de catéteres venosos aumenta la tasa de detección microbiológica.

PRIMERAS DESCRIPCIONES DE NEUTROPENIA Y FIEBRE

El primer indicio del síndrome de neutropenia y fiebre se describió por primera vez en 1966 por Bodey y su grupo. Revisaron una muestra de 52 pacientes con leucemia del “*National Cancer Institute*” durante 4 años y encontraron mayor frecuencia y gravedad de infecciones en pacientes que presentaban menos de 1000 granulocitos por mm³. Reportaron esta asociación entre fiebre, infección y disminución en el número de granulocitos. También estos investigadores encontraron que el pronóstico de estos pacientes dependía de otros factores. Los pacientes con cuentas de granulocitos estables o en descenso después de siete días y pacientes en recaída de leucemia tenían peor pronóstico.ⁱⁱ

En 1973 el grupo de Rodríguez y Bodey publican en *Cancer* una revisión sobre el manejo de fiebre en pacientes con neoplasias y neutropenia. Revisan 81 episodios de fiebre en un grupo de 76 pacientes del *MD Anderson* y el *Tumor Institute* en Texas. Como esquema

antibiótico inicial utilizan carbenicilina y cefalotina. El objetivo del estudio fue aleatorizar a los pacientes en dos grupos, en uno de ellos los antibióticos se suspendieron al cuarto día de haber iniciado si cedía la fiebre en el paciente. En 56 de los episodios se detuvo la fiebre en los primeros 4 días de antibiótico. Se logró identificar una causa infecciosa en el 21% de los casos. 3 de 30 pacientes en los que se suspendieron los antibióticos presentaron infecciones que les causaron la muerte. Esto se debió a pacientes con infecciones susceptibles al manejo inicial, que respondieron a los antibióticos de forma inicial, pero que requerían tratamientos completos para controlar la infección. 25 pacientes persistieron febriles al cuarto día, se identificó una causa infecciosa en el 40% de estos episodios. La mayoría de estos casos respondieron cuando se agregó gentamicina al manejo. La conclusión de este estudio fue que el esquema de carbenicilina + cefalotina es un esquema inicial efectivo para fiebre y neutropenia, en los pacientes que responden en los primeros 4 días y para la fiebre se deben completar por lo menos 7 a 10 días de antibiótico. Si después de 4 días no existe respuesta se sugiere agregar gentamicina por la posibilidad de que la infección bacteriana sea resistente al esquema inicial.ⁱⁱⁱ La mayor importancia de este estudio es que previo a esta publicación se esperaba el inicio de antibiótico hasta tener un sitio identificado de infección. Sin embargo estos autores reportan que en grupo de pacientes con neutropenia y fiebre este manejo debe cambiar. En el grupo de pacientes que ellos analizan encuentran que los pacientes con septicemia por *Klebsiella* y *Pseudomonas* fallecen en las primeras 24 horas posterior al inicio de fiebre si no reciben tratamiento antibiótico temprano. Por lo tanto sugieren el inicio inmediato de antibióticos de amplio espectro.

Posteriormente, Bodey, en 1978 publica un estudio sobre episodios febriles en 494 pacientes con leucemia aguda del *MD Anderson* y el *Tumor Insitute* entre 1966 y 1972. Es el primer estudio en el que se describe que las bacterias más comunes en este grupo son los bacilos gram negativos. En el estudio encuentran un promedio de 2.39 episodios febriles por paciente y el 64% de éstos de causa infecciosa. Los tipos más comunes de infección son neumonía e infecciones diseminadas. En el 73% de los casos se aísla agente infeccioso siendo los más comunes (70%) los bacilos gram negativos: *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*. además describen que el 31% de los pacientes presentó episodios repetidos de fiebre por el mismo agente infeccioso, lo cual permite guiar el tratamiento antibiótico inicial en cuadros subsecuentes. La tasa de fatalidad por cocos gram positivos fue de 16%, por gram negativos 37% y por hongos 86%. También en este estudio se describe que las infecciones por hongos son más comunes en este grupo de pacientes que en la población

general por tratarse de pacientes inmunosuprimidos, y en la mayoría de los casos se tratan de infecciones graves y de mal pronóstico.^{iv}

Todos estos estudios nos han ido guiando hacia el manejo actual de la neutropenia y fiebre en cuanto a medidas generales de prevención, manejo una vez que se presenta el episodio y esquema antibiótico inicial, así como ajustes posteriores de acuerdo a la respuesta del paciente. Otro dato importante de estos estudios es que identifican a los pacientes con bacteremia demostrada, principalmente por gram negativos como pacientes con mal pronóstico a corto plazo y necesidad de iniciar tratamiento de forma oportuna y temprana.

ABORDAJE ESTÁNDAR ACTUAL DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA Y FIEBRE.

Actualmente existen protocolos bien definidos para el manejo de estos episodios, los cuales han demostrado que influyen de forma positiva en la evolución y desenlace de estos pacientes.

El primer paso en el manejo del paciente con neutropenia y fiebre es categorizar al paciente de acuerdo a herramientas de escalas de riesgo validadas en grupos de bajo o alto riesgo. Esta clasificación será la base para guiar el manejo inicial de estos pacientes y para determinar su pronóstico. De ahí la importancia de buscar escalas que permitan realizar esta estratificación de forma eficiente.

En un inicio se pensó que todos los pacientes con neutropenia se debían vigilar de forma hospitalaria por el miedo a que presentaran episodios febriles. Sin embargo se fue observando que este manejo confiere un mayor riesgo para los pacientes de adquirir infecciones intrahospitalarias y por lo tanto infecciones más agresivas.

El estándar actual de manejo es hospitalizar únicamente a los pacientes que presenten neutropenia y fiebre. Recientemente se trabaja en escalas que permitan identificar factores al momento de la evaluación inicial, que agrupen a los pacientes de bajo riesgo que pueden ser manejados de forma ambulatoria y con antibióticos orales, disminuyendo la exposición a riesgos intrahospitalarios, las limitaciones que confiere la hospitalización a los pacientes y los costos para el sistema de salud.

Las guías actuales de manejo para el paciente con neutropenia y fiebre realizadas por la IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) en 2010 sugieren que al momento de presentación de la fiebre se evalúen los factores de riesgo para complicaciones por infecciones graves. Esta evaluación permite seleccionar el tipo de tratamiento antibiótico empírico (oral vs intravenoso), sitio de tratamiento (ambulatorio vs intrahospitalario) y duración del tratamiento antibiótico. Como factores de riesgo se reconocen los siguientes: Neutropenia prolongada anticipada (mayor de 7 días), neutropenia profunda (≤ 100 céls/mm³ después de quimioterapia citotóxica) y comorbilidades significativas: hipotensión, neumonía, dolor abdominal de nueva aparición y cambios neurológicos. Estos pacientes deben ser ingresados al hospital para recibir el manejo empírico. Por otra parte los pacientes de bajo riesgo: pacientes con neutropenia anticipada menor de 7 días y sin comorbilidades pueden ser manejados de forma ambulatoria.

Otra escala utilizada para determinar el riesgo es la escala de MASCC (*Multinational Association for supportive care in Cancer*)^v, la cual se describe más adelante en este texto. Esta escala considera pacientes de bajo riesgo aquellos con un puntaje ≥ 21 y son los pacientes que se pueden considerar para tratamiento oral ambulatorio. Los pacientes de alto riesgo son aquellos con un puntaje < 21 y requieren manejo intrahospitalario con antibióticos intravenosos y seguimiento estrecho.

Al ingreso del paciente con neutropenia y fiebre se recomienda realizar los siguientes estudios: biometría hemática completa, creatinina, nitrógeno ureico, electrolitos, enzimas hepáticas, bilirrubinas. En cuanto a los cultivos se deben solicitar por lo menos dos sets de hemocultivos y de forma simultánea cultivar cada lumen de catéteres venosos centrales y de venas periféricas. Si no existe catéter central se deben tomar dos hemocultivos periféricos de sitios diferentes. Además se deben tomar cultivos de otros sitios si la clínica lo sugiere. Se solicita una radiografía de tórax en el caso de que existan síntomas o signos respiratorios.

La mayoría de los pacientes con neutropenia y fiebre no tendrán sitio identificado de infección ni cultivos positivos. A pesar de esto, la recomendación actual es que todos estos pacientes reciban terapia antimicrobiana urgente en las primeras dos horas ya que las infecciones pueden progresar de forma rápida y agresiva en este grupo de pacientes.

En cuanto a la terapia antimicrobiana los pacientes de alto riesgo requieren hospitalización y terapia intravenosa.

El concepto fundamental del esquema antibiótico inicial es elegir antimicrobianos con acción contra bacterias gram negativas incluyendo *Pseudomonas* por la alta mortalidad que se presenta en los pacientes que llegan a presentar bacteremias por este grupo de patógenos.

Se puede utilizar monoterapia con un betalactámico antipseudomona como cefepime, un carbapenémico (meropenem ó imipenem.cilastatina) ó piperacilina-tazobactam. Otros antibióticos (aminoglucósidos, fluorquinolonas ó vancomicina) se pueden agregar al régimen inicial para el manejo de complicaciones (hipotensión, neumonía) o si se sospecha de resistencia al manejo inicial.

El uso de vancomicina de forma inicial no se recomienda, a menos de que existan las siguientes indicaciones: sospecha de infección asociada a catéter, infección de piel o tejidos blandos, neumonía ó inestabilidad hemodinámica. El tratamiento inicial se ajustará en caso de que exista la sospecha de bacterias resistentes: SAMR (se agrega vancomicina, linezolid ó daptomicina), enterococo resistente a vancomicina (se agrega linezolid ó daptomicina), bacterias gram negativas productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (uso temprano de carbapenémicos) y bacterias productoras de carbapenemasas como *Klebsiella pneumoniae* (uso de colistin-polimixina ó tigeciclina). Los factores de riesgo para estas bacterias incluyen infección o colonización previa o manejo en hospitales con tasas de endemicidad elevadas.

En cuanto a las modificaciones de la terapia inicial éstas deben hacerse de acuerdo a los datos clínicos y microbiológicos. La fiebre persistente en un paciente que se encuentra estable no requiere ajuste del esquema. Si se identifica un sitio de infección, documentado clínicamente o por aislamiento microbiológico se debe ajustar el esquema para cubrir de forma apropiada el sitio o de acuerdo a la susceptibilidad de los cultivos. Si de forma inicial se dio tratamiento para bacterias gram positivas, el paciente se encuentra estable y no se demostró este tipo de infección se puede suspender este tratamiento después de 2 días. Pacientes que permanezcan inestables hemodinámicamente después del tratamiento empírico inicial adecuado se debe ampliar su esquema para incluir cobertura de bacterias gram positivas y gram negativas resistentes, anaerobios y hongos. Se inicia cobertura empírica para hongos en pacientes que persisten febriles tras 4-7 días de tratamiento antibacteriano de

amplio espectro y sin foco identificado y también debe considerarse en aquellos pacientes en los que se espera neutropenia prolongada (mayor a 7 días).

En cuanto a la duración de la terapia los lineamientos actuales determinan que si se logró identificar clínicamente o por aislamiento microbiológico el sitio de infección la duración de la terapia va a estar determinada por la bacteria y sitio de infección y el tiempo en que la neutropenia resuelva. En pacientes sin sitio identificado de infección por lo menos se deben administrar los antibióticos hasta que resuelva la neutropenia a neutrófilos mayores de 500 céls/mm³. En pacientes que persisten neutropénicos pero se completó la duración del tratamiento y los datos de infección desaparecieron se puede cambiar el esquema a profilaxis con una quinolona oral hasta que recuperen de la neutropenia.

En pacientes de bajo riesgo el manejo ambulatorio es a base de ciprofloxacino + amoxicilina con ácido clavulánico. Los pacientes que ya han recibido profilaxis con una quinolona no deben recibir monoterapia con quinolonas. Si persiste la fiebre o existen signos de que la infección progresa se debe hospitalizar a estos pacientes.

En cuanto a los esquemas de profilaxis, está indicada en pacientes con neutropenia esperada grave y prolongada (menos de 100 céls/mm³ y mayor a 7 días). Los medicamentos aprobados para esto son ciprofloxacino y levofloxacino. Se prefiere el levofloxacino en pacientes con mucositis oral y riesgo de infección invasiva por *Streptococos* del grupo viridans. En pacientes con neutropenia esperada menor de 7 días no se recomienda la profilaxis. La meta central de la profilaxis es encontrar un balance entre la prevención efectiva de infecciones y el riesgo de desarrollar infecciones resistentes por el uso inapropiado de antibióticos.^{vi}

MARCO TEÓRICO

Existe poca información en la literatura sobre factores de mal pronóstico que identifiquen a los pacientes oncológicos con neutropenia y fiebre de riesgo elevado para un mal desenlace y que requieren un manejo inicial más agresivo para prevenir la presencia de complicaciones graves y de muerte.ⁱ

Los pacientes con neutropenia y fiebre son un grupo heterogéneo de pacientes, con riesgo variable de desarrollar complicaciones médicas y fallecer de acuerdo a su estado basal, sus comorbilidades, la gravedad de la infección que presenten, la posibilidad de recuperarse de la neutropenia y su respuesta al tratamiento inicial.

Varios investigadores han propuesto escalas de riesgo que predicen la población de pacientes con neutropenia y fiebre de bajo riesgo y que sirven para identificar a los pacientes que pueden ser manejados de forma temprana fuera del hospital posterior a un periodo breve de hospitalización y antibióticos intravenosos o incluso pacientes que pueden ser manejados de forma ambulatoria y con esquemas de antibióticos orales desde un inicio. Esto permite adoptar nuevas estrategias terapéuticas en el manejo de los pacientes de bajo riesgo siempre y cuando se logre una definición uniforme de pacientes con neutropenia y fiebre de bajo riesgo y una predicción clínica certera que identifique de forma confiable este grupo de pacientes desde el inicio del episodio febril.

En 1997 el grupo de Talcott et al. publica un estudio retrospectivo, con una muestra de 261 episodios de neutropenia y fiebre en un año en el Instituto de Cáncer Dana- Farber. Evaluaron factores de riesgo presentes dentro de las primeras 24 horas de valoración y los asociaron con complicaciones médicas durante el episodio (Hipotensión, insuficiencia respiratoria, alteración del estado neurológico, cambios electrocardiográficos, anormalidades neurológicas focales, hemorragia, insuficiencia cardíaca congestiva y otras complicaciones). Crearon un modelo que identificó tres grupos de alto riesgo: pacientes que se encontraban hospitalizados al momento que se presenta la neutropenia y fiebre: Grupo I, pacientes ambulatorios que se presentaron con una comorbilidad aguda grave: Grupo II, pacientes ambulatorios sin comorbilidad aguda grave pero con neoplasia no controlada: Grupo III. Se describe un cuarto grupo de riesgo bajo que comprende al resto de pacientes que no se incluyen en los grupos anteriores. Pertenecer a los grupos I, II y III se tomó como factor de

riesgo en la mayoría de los pacientes con complicaciones. El porcentaje de complicaciones en los pacientes de cualquiera de estos tres grupos fue mayor al 30% (34%, 55% y 31% respectivamente). Las limitaciones de este estudio son que fue retrospectivo, en una sola institución, cuya mayoría de población es joven y sana aparte de la enfermedad oncológica. Otra debilidad de esta escala es que para una de sus categorías es necesario conocer el estado de la enfermedad neoplásica, lo cual no siempre está disponible la valoración inicial.

Posteriormente se realiza un estudio de validación para la escala de Talcott en 444 pacientes, este estudio apoya al estudio previo, encontrando un porcentaje de complicaciones mayor del 20% en los tres grupos de riesgo.

Finalmente realizan un estudio piloto de pacientes con egreso temprano y cambio a terapia vía oral o intravenosa de forma ambulatoria, 9 pacientes requirieron reingresos al hospital: 5 por fiebre prolongada (mayor a 5 días) y 4 por complicaciones médicas graves (3 de 4 por elevación de creatinina), ninguno falleció. En esta publicación se concluye que hace falta un estudio que compare el grupo de manejo ambulatorio con un grupo equivalente de manejo intrahospitalario, además que no se ha comparado el régimen antibiótico intrahospitalario con un régimen equivalente que se administre de forma ambulatoria.^{vii}

En 1999 Kern et al. Proponen una serie de criterios de exclusión para detectar a los pacientes con neutropenia y fiebre de bajo riesgo: trasplante de médula ósea, insuficiencia renal, choque, infección por VIH, infección asociada a catéter, infección de sistema nervioso central y riesgo de muerte durante las primeras 48 horas.^{viii}

También en 1999 Freifeld et al proponen factores de exclusión para pacientes con neutropenia y fiebre de bajo riesgo para el desarrollo de complicaciones: inestabilidad hemodinámica, dolor abdominal, náusea y vómito o diarrea, alteraciones neurológicas, infección asociada a catéter, infiltrados pulmonares nuevos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática.^{ix}

Los estudios de Kern y Freifeld son protocolos aleatorizados, doble ciego, que comparan la terapia empírica oral con ciprofloxacino + amoxicilina-clavulanato contra la terapia intravenosa con ceftriaxona + amikacina en pacientes de bajo riesgo. Ellos encontraron tasas de éxito de 86% con la terapia oral y 84% con la intravenosa. Sólo se encontraron dos muertes por complicaciones serias en el grupo de terapia oral de 161 episodios. Ambos

estudios confirman que en pacientes de bajo riesgo de acuerdo a la escala validada de factores de riesgo, con tumores sólidos, no alérgicos y que toleran tomar medicamentos orales se puede utilizar el esquema ambulatorio por vía oral.

El estudio más amplio es el de MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer Patients). Se publicó en el año 2000. Es un estudio multicéntrico, prospectivo, observacional que involucra 1,139 pacientes, de 20 instituciones distintas en 15 países diferentes. Se incluyeron pacientes adultos (mayores de 16 años) con neutropenia y fiebre bajo tratamiento con esquemas empíricos de antibióticos. Su objetivo fue desarrollar una escala validada de forma internacional para identificar a los pacientes de bajo riesgo (definidos como pacientes con alta probabilidad de resolución de la fiebre sin desarrollar complicaciones médicas graves como: hipotensión, insuficiencia respiratoria- ingreso a terapia intensiva, coagulación intravascular diseminada, confusión, falla cardíaca congestiva, hemorragia que requiera transfusión, arritmias o cambios electrocardiográficos, insuficiencia renal o muerte) al inicio de la aparición de la fiebre. El objetivo final del estudio es identificar a ese grupo de pacientes que se clasifiquen de acuerdo a la escala propuesta como pacientes de bajo riesgo y que pueden ser candidatos a manejo fuera del hospital. Este estudio demostró que existen ciertas características al inicio de la fiebre (paciente asintomático o con síntomas leves, ausencia de hipotensión, ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tumor sólido o ausencia de infección fúngica previa en pacientes con neoplasia hematológica, adecuada hidratación, edad menor de 60 años, paciente ambulatorio) que permiten, mediante una escala de predicción de riesgo de 26 puntos, con un punto de corte de 21 puntos para identificar a los pacientes del grupo de bajo riesgo con un valor predictivo positivo de 94%, un error de clasificación del 30%, sensibilidad del 71% y especificidad de 68%. Las ventajas de este estudio es que la muestra es grande y por lo tanto más representativa, se puede aplicar de forma internacional y sus calificaciones de valor predictivo positivo, error de clasificación y sensibilidad superan las de estudios anteriores. El grupo MASCC desarrolló un esquema de valoración de riesgo y un método de calificación validado que permite identificar subgrupos de pacientes con neutropenia y fiebre con riesgo bajo ó alto para presentar complicaciones y/o fallecer. ^x

Al comparar el estudio de Talcott y el de MASCC se vio que de acuerdo al primer modelo (Talcott) se pierden muchos pacientes de bajo riesgo que se categorizan como parte del grupo de alto riesgo.

Posteriormente se realiza un estudio multicéntrico para establecer la duración de la neutropenia en una población mixta de pacientes con tumores sólidos y con leucemia que presentan fiebre y neutropenia prolongada. En este estudio el índice de MASCC tiene un valor predictivo positivo de 91%. Se incluye a 663 pacientes en los que se encuentran complicaciones graves en el 40% de los pacientes de alto riesgo contra sólo 13% de los pacientes de bajo riesgo. La mortalidad en el grupo de alto riesgo es de 15% y de 1% en el de bajo riesgo. Cuando se examinan las presentaciones clínicas de los pacientes con neutropenia y fiebre, la fiebre de origen desconocido es la presentación más benigna y se encuentra de forma más frecuente en pacientes de bajo riesgo que en el grupo de alto riesgo (49% vs 35%). En la subpoblación que presenta bacteremia, la infección por bacterias gram negativas, la cual se asocia a una mayor mortalidad, ha sido más prevalente en el grupo de alto riesgo que en el de bajo riesgo (59% vs 31%) y se encontró lo contrario para las bacteremias por gram positivos (38% vs 62%). También la mortalidad fue mucho mayor en el grupo de alto riesgo que en el de bajo riesgo (28% vs 2%). En la subpoblación de pacientes con bacteremia por gram negativos los pacientes con un desenlace no complicado fueron solamente 25% del grupo de alto riesgo comparado con 85% del grupo de bajo riesgo. 45% de los pacientes de alto riesgo fallecieron y en el grupo de bajo riesgo no hubo muertes. En la subpoblación de pacientes con bacteremia por gram positivos las diferencias fueron menos notorias y no hubo muertes incluso en el grupo de alto riesgo. De acuerdo a la escala de MASCC se clasificó a los pacientes en cuatro grupos de riesgo: A (7-14 puntos: “peor” mal pronóstico), B (15-16), C (17-18) Y D (19-29: “mejor” mal pronóstico). 68% de los pacientes en la categoría D tuvieron un desenlace no complicado, comparados con 35% en la categoría A. Otras características de los pacientes de alto riesgo fueron: mayor duración de la neutropenia, la ausencia de diferencia en cuanto a complicaciones y tasas de mortalidad entre tumor sólido y hematológico, y una incidencia aumentada de complicaciones en los pacientes que no responden a la terapia empírica inicial (58% vs 23%).^{xi}

En las guías de la IDSA del 2010 se describe a los pacientes con neutropenia esperada prolongada y profunda, signos clínicos de inestabilidad (dolor que no se controla, inestabilidad hemodinámica, mucositis oral ó gastrointestinal, infección asociada a dispositivo intravascular, hipoxemia ó nuevos infiltrados pulmonares ó alteración del estado mental) y aquellos con comorbilidades significativas (cáncer no controlado, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bajo estado funcional ó edad avanzada, insuficiencia renal ó hepática) como pacientes de alto riesgo. De igual forma se considera que los pacientes con leucemia aguda o con quimioterapia de inducción para leucemia aguda ó trasplante de médula ósea son de alto

riesgo. El principal objetivo en esta clasificación es determinar que pacientes requieren manejo con antibióticos intravenosos y vigilancia intrahospitalaria. Esta clasificación también toma como base el estudio de MASCC.^{xii}

Los episodios de fiebre en pacientes neutropénicos no son idénticos, incluso dentro del mismo grupo de alto riesgo. Por lo que se debe poner interés en identificar sobre terrenos clínicos y microbiológicos a los pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones y/o fallecer durante un episodio de neutropenia y fiebre, por que estos pacientes se beneficiarán de un abordaje y manejo más agresivo, así como de terapia combinada.

MODELOS DE RIESGO EN NIÑOS

En niños con padecimientos oncológicos se ha estudiado previamente la asociación entre determinados factores de riesgo y la presencia de bacteremia con infecciones invasivas. Hay modelos publicados con escalas de riesgo que predicen un mal pronóstico de acuerdo a factores clínicos y de laboratorio que se presentan al momento de presentación del paciente.

Se ha reconocido por investigadores a nivel mundial que el abordaje de manejo de adultos y niños con neutropenia y fiebre es diferente debido a que los adultos presentan mayor mortalidad, infecciones significativas y comorbilidades. Sin embargo existen estos antecedentes en modelos predictores de riesgo en niños.

En 2002 el grupo de Santolaya publica el estudio “Evaluación prospectiva de un modelo de predicción de riesgo de infección bacteriana invasiva en niños con cáncer, fiebre y neutropenia”. La infección bacteriana invasiva estuvo definida por la presencia de hemocultivo positivo o cultivo de sitios estéril positivo (orina, líquido cefalorraquídeo, acceso vascular). En este estudio se evaluaron 263 episodios de neutropenia y fiebre y se incorporaron 5 factores de riesgo (Proteína C reactiva mayor de 90 mg/L, hipotensión, recaída de leucemia, plaquetas menores de 50,000, uso reciente de quimioterapia). Los niños se distribuyeron de forma uniforme y se clasificaron dentro de dos categorías: bajo o alto riesgo de presentar infección bacteriana invasiva, de acuerdo al número de factores de riesgo que presentaron al inicio. La infección bacteriana invasiva se presentó en el 2%, 17%, 48%, 75% y 100% en pacientes que presentaron 1, 2, 3, 4 o más de 4 factores de riesgo respectivamente. Los aislamientos

bacterianos más frecuentes fueron: *E coli*, *Staph aureus*, *Staphylococcus coagulasa* negativo y *Klebsiella*. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo del modelo fueron 92%, 76%, 82% y 90% respectivamente. De acuerdo a este estudio la identificación de estos 5 factores de riesgo durante las primeras 24 horas en niños fue útil en discriminar a los grupos de alto y bajo riesgo para desarrollar infecciones bacterianas invasivas.^{xiii}

En 2010 el grupo de Asturias publica un estudio en el que se evaluaron 102 episodios de neutropenia y fiebre en base a seis factores de riesgo al ingreso del paciente (proteína C reactiva, hipotensión, leucemia como tipo de neoplasia, trombocitopenia, quimioterapia en los últimos 7 días y desnutrición aguda) y la presencia de infecciones invasivas con bacteremia. En este estudio no se observó una relación entre estos seis factores de riesgo y la presencia de bacteremia. Sin embargo los autores encontraron una relación directa entre la elevación de proteína C reactiva y los días de neutropenia y fiebre así como la mortalidad.^{xiv}

ANTECEDENTES SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO A EVALUAR EN ESTE ESTUDIO.

De acuerdo a lo descrito previamente podemos entender que existen varios estudios que han permitido crear escalas de riesgo para identificar a los pacientes de bajo riesgo y beneficiarlos con un manejo ambulatorio que no les hace tener un peor pronóstico o desenlace. Sin embargo no se ha seguido la evolución de pacientes hospitalizados por neutropenia y fiebre para identificar factores de alarma a su ingreso que pronostiquen un mal desenlace durante esa hospitalización.

En esta tesis se valorarán 10 factores de riesgo valorables al ingreso del paciente: edad mayor de 60 años, desnutrición, presencia de neoplasia hematológica, uso de antibiótico previo a ingreso, hipotensión arterial/hipovolemia, alteración del estado neurológico, insuficiencia respiratoria, proteína C reactiva mayor de 10 mg/dL, Trombocitopenia e Insuficiencia renal aguda.

Actualmente sabemos que los pacientes con neutropenia son una población heterogénea con sólo una pequeña proporción de estos que desarrollan complicaciones graves

durante los episodios de neutropenia y fiebre. La mayoría de estos factores de riesgo específico son claros y objetivos.

En cuanto al tipo de neoplasia está bien demostrado que las neoplasias hematológicas, se asocian más a neutropenia, esto en relación al propio proceso de la enfermedad así como a la intensidad y tipo de quimioterapia que se administra. Por lo tanto las neoplasias hematológicas, en particular las leucemias, confieren mayor riesgo de bacteremia que los tumores sólidos.^{xv}

En cuanto a los tumores sólidos también existe una diferencia de acuerdo a cada tipo de tumor. En un estudio de cohorte, retrospectivo, grande, de una población tomada del *National Death Index* se hizo una diferenciación entre los distintos tipos de tumores sólidos: los pacientes con cáncer pulmonar tuvieron el mayor riesgo de mortalidad temprana definida como mortalidad de todas las causas que ocurre durante el curso de la primera quimioterapia, comparado con pacientes con cáncer de mama. Se encontró mayor mortalidad en el grupo de cáncer de pulmón con neutropenia + fiebre, comparado con el grupo de cáncer de mama con neutropenia y fiebre.^{xvi}

Un resultado similar fue demostrado en un estudio tomado del *National Cancer Data Base*. Entre los tumores sólidos el cáncer de pulmón tuvo la mayor tasa de mortalidad y el cáncer de mama la menor entre los pacientes hospitalizados con neutropenia febril.^{xvii}

Por otra parte un estado funcional malo se ha encontrado como un factor de riesgo para desarrollar neutropenia grave ó neutropenia febril durante la quimioterapia. Esta medida se utiliza para guiar si un paciente necesita quimioterapia, si se requiere ajustar las dosis y para programar la intensidad de las medidas paliativas. En pacientes que se presentan clínicamente estables al inicio del cuadro de neutropenia y fiebre el ECOG de dos o más es un factor predictivo de complicaciones graves.

La presencia de comorbilidades también afectan el desenlace de la neutropenia y fiebre. en un estudio retrospectivo de casos y controles de 861 episodios de neutropenia febril se encontró que la bronquitis crónica y la insuficiencia cardíaca crónica son variables independientes predictoras de complicaciones.^{xviii} También se ha demostrado que mientras mayor sea el número de comorbilidades mayor es la mortalidad, siendo mayor para la enfermedad cerebrovascular, cardiovascular y renal.^{xix}

En cuanto a los signos vitales también se ha estudiado su relación con el pronóstico de estos pacientes: En un análisis retrospectivo de 396 episodios de neutropenia febril la presencia de hipotensión (presión sistólica menor de 90 mm Hg), taquipnea (frecuencia respiratoria mayor de 24 rpm) fueron más comunes en episodios con un desenlace no favorable, pero la taquipnea fue el único componente de los signos vitales iniciales que fue predictor de mal pronóstico en el análisis multivariado.^{xx}

Otro estudio demostró que la presencia de hipotensión y temperatura mayor de 39°C fueron signos clínicos predictores de bacteremia en pacientes con neutropenia y fiebre.^{xxi}

Considerando el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en los episodios de neutropenia y fiebre, estos pacientes ya tienen dos criterios: leucopenia y fiebre. en un estudio que calculó el número de criterios de SRIS al ingreso del episodio se encontró que la mortalidad es mayor conforme aumenta la puntuación de los criterios de SRIS. Ningún paciente en etapa 2 (sólo neutropenia y fiebre) de SRIS falleció, pero la mortalidad fue de 11.1% para SRIS 3 y 43.4% para SRIS 4. La tasa de progresión a choque fue de 0 en SRIS 2, 2.7% en SRIS 3 y 30.4% en SRIS 4.^{xxii}

En cuanto al uso de antibiótico profiláctico y factor estimulante de colonias de granulocitos (FSC-G) existe controversia en cuanto a su aplicación. De acuerdo a un meta-análisis sobre el uso de antibiótico profiláctico se encontró que los pacientes que recibieron profilaxis presentaron menor mortalidad comparados con los que no la utilizaron y con placebo.^{xxiii} Otra revisión demostró una disminución significativa en mortalidad relacionada con infección y mortalidad temprana de cualquier causa con la profilaxis primaria con FSC-G.^{xxiv} Sin embargo ninguna de estas medidas de profilaxis tienen influencia en la tasa de complicaciones o mortalidad en los pacientes que desarrollaron bacteremia durante los episodios de neutropenia.^{xxv}

Respecto a las cifras de neutrófilos absolutos un estudio demostró que neutrófilos menores de 50 céls/mm³ fueron predictores de bacteremia en pacientes de bajo riesgo.^{xxvi} En otro estudio, la duración de la neutropenia, independientemente de la cuenta absoluta de neutrófilos, fue un factor pronostico independiente. La neutropenia mayor de 4 días predijo un pronóstico malo.^{xxvii} En el estudio de Talcott *et al.* reconocieron que en los pacientes en los que la neutropenia se presentaba a menos de 10 días de la quimioterapia existía un riesgo mayor

de complicaciones. Sin embargo, en un estudio reciente, prospectivo de 78 episodios consecutivos de neutropenia y fiebre en 63 pacientes ninguno de los parámetros de cuenta hematológica demostró que fuera una variable independiente para predecir complicaciones.^{xxviii}

Ya hemos descrito que las complicaciones infecciosas en los pacientes neutropénicos son una causa mayor de morbilidad y mortalidad. Los signos clínicos como la fiebre pueden ser inespecíficos y pueden atribuirse a diferentes causas. Los marcadores inflamatorios son actualmente una herramienta que apoyan el diagnóstico de infecciones bacterianas y fúngicas. Todo esto ha ocasionado que se ponga especial atención en la utilidad que tienen los marcadores de inflamación: citocinas y reactantes de fase aguda, en la identificación temprana de los pacientes de alto riesgo. Sin embargo los resultados han sido inconsistentes y una limitación en los marcadores utilizados comúnmente: PCR y Procalcitonina son los valores de corte que pueden ser variables.

En 2004 el grupo de von Lilienfeld publica un estudio de 31 pacientes con neutropenia y fiebre, en los que se midieron PCR, IL-6 y procalcitonina. En total se evaluaron 53 episodios y 18 de ellos con bacteremia documentada. Se hizo la comparación de los valores de estos marcadores en pacientes con bacteremia y sin bacteremia. Se encontró un valor predictivo negativo de 84% para la procalcitonina y de 70% para la IL-6, con un valor de P significativo. No se encontró una P significativa para la PCR. De acuerdo a este estudio la procalcitonina y la IL-6 tienen mayor valor predictivo que la PCR para la presencia de bacteremia en los pacientes con neutropenia y fiebre.^{xxix}

Existe un estudio que compara varios marcadores de inflamación (PCR, Procalcitonina, Interleucinas 1,6,8 y 10, amiloide sérico A) con la escala de riesgo del MASCC, el análisis multivariado reveló que la escala del MASCC fue el único parámetro que funcionó como variable independiente para predecir el desenlace de pacientes con neutropenia y fiebre; los marcadores de inflamación no tuvieron peso en este estudio.^{xxx} Existe otro estudio que demostró que una PCR mayor de 9 mg/dl se relacionó, de forma independiente, con un mal pronóstico en pacientes con neutropenia y fiebre.^{xxxi}

En 2005 el grupo de Persson también evaluó los valores predictivos de procalcitonina, Proteína C reactiva, IL-6 y amiloide sérico A como determinantes del curso clínico de los pacientes con neutropenia y fiebre (curso estable ó deterioro clínico). Se realizaron

mediciones diarias durante el curso de la fiebre en 101 episodios. Se encontró que los niveles de procalcitonina e IL-6 se encontraron más elevados en pacientes con fiebre y neutropenia que desarrollaron complicaciones. La procalcitonina menor de 0.4 ng/mL y la IL-6 menor de 50 pg/mL, fueron predictores negativos de complicaciones. Ningún marcador mostró utilidad para predecir deterioro de los pacientes, sin embargo los valores bajos de procalcitonina e IL-6 durante los primeros 8 días fueron predictores de no complicaciones subsecuentes y por lo tanto una herramienta útil para limitar la terapia antimicrobiana.^{xxxii}

En 2008 se publica un estudio en el que se encuentra una correlación entre los valores séricos de estos marcadores (proteína C reactiva, procalcitonina, neopterinina) y la presencia de bacteremia por gram positivos, gram negativos y hongos en pacientes con neutropenia y fiebre. En este estudio los niveles de procalcitonina fueron normales al ingreso y al inicio de la neutropenia, y la proteína C reactiva se encontró con elevaciones leves. La procalcitonina se eleva de manera significativa en pacientes con bacteremia por gram negativos a las 24-48 horas posterior al inicio de fiebre. Los pacientes con fungemia presentaron procalcitonina elevada cuando la fiebre persistió por 4 a 5 días. La proteína C reactiva fue más sensible para predecir bacteremia (por gram negativos y gram positivos) pero su especificidad fue menor. También se midieron las interleucinas 6 y 8, las cuales no mostraron variación en sus niveles de acuerdo a diferentes etiologías de la fiebre, sin mostrar relación con la presencia de aislamientos microbiológicos. La principal utilidad de la procalcitonina que se encontró en este estudio fue un valor predictivo negativo de bacteremia por gram negativos en este grupo de pacientes.^{xxxiii}

En las guías de la IDSA de 2010 se menciona que los estudios no han sido concluyentes sobre la utilidad de estos marcadores de inflamación (PCR, procalcitonina, IL-6, IL-8) en pacientes neutrópenicos con neoplasias. Por lo que no recomiendan el uso rutinario de estos marcadores en la toma de decisiones sobre la elección de la terapia antimicrobiana.

RELACIÓN ENTRE ESTOS FACTORES E INFECCIONES GRAVES.

Está demostrado que en enfermedades infecciosas algunos de estos factores se consideran de riesgo para un mal pronóstico. Por ejemplo en el caso de neumonías se utiliza la escala CURB 65 que incluye a los factores de confusión, elevación de urea, taquipnea,

hipotensión y edad mayor de 65 años como factores pronóstico y los relaciona en una escala en la que se asigna un punto a cada factor. En base al puntaje se describe el porcentaje de mortalidad esperada a 30 días y tiene como utilidad decidir si el paciente se manejará de forma ambulatoria, en hospitalización o en un área de terapia intensiva.^{xxxiv}

Existen estudios que han evaluado estos factores pronóstico en pacientes con enfermedades neoplásicas y los han relacionado con el desenlace final que presentaron.

En 2003 se publica en *Critical Care Medicine* un estudio que evalúa 4 factores de riesgo en pacientes oncológicos que ingresan a terapia intensiva por una urgencia oncológica, se describe una escala y su relación con la mortalidad a 30 días y 6 meses en este grupo de pacientes. Es un estudio retrospectivo observacional de 124 pacientes. El 61% se presentó con una neoplasia de alto grado, el 27% con enfermedad activa y el 35% con leucopenia (leucocitos menores de 1000 por mm³). Las causas de la admisión a terapia intensiva fueron insuficiencia respiratoria (48%), sepsis (18.5%) y alteraciones neurológicas (17%). Se evaluó a los pacientes que requirieron ventilación mecánica (71%), aminas vasopresoras (46%) y terapia de sustitución renal (26.6%). Además el 21.8% tenían antecedente de admisión a terapia intensiva por bacteremia. Se reportó la mortalidad dentro de terapia intensiva (42%), dentro de la hospitalización (54%) y a seis meses (66%). Se evaluaron 4 variables como factor pronóstico: leucopenia, uso de vasopresores, elevación de urea, antecedente de bacteremia con manejo en terapia intensiva. Encontraron que la leucopenia, el uso de vasopresores y la elevación de urea se relacionaron con mal pronóstico. La presencia de bacteremia previa fue un factor de mejor pronóstico. De acuerdo a la presencia de estas variables se creó un grupo de bajo riesgo (ninguna de las tres variables), riesgo intermedio (elevación de urea ó leucopenia + uso de vasopresores) y alto riesgo (elevación de urea + leucopenia ó uso de vasopresores). Se midió la supervivencia a 30 días y 6 meses: en el grupo de bajo riesgo 75% y 55%, en el de riesgo intermedio 35% y 21% y en el de alto riesgo 4% y 0%, respectivamente. La utilidad de esta escala es definir al grupo de pacientes que se beneficiarán del manejo en terapia intensiva y de recibir todas las medidas de soporte.^{xxxv}

En 2007 en el *International Journal of Hematology* se publica un estudio sobre factores pronósticos en pacientes que ingresan a terapia intensiva con neoplasias hematológicas y su influencia en el pronóstico y mortalidad. Se evaluaron 100 pacientes de 2000 a 2006. Las principales causas de ingreso a terapia intensiva fueron: insuficiencia respiratoria (45%) y choque séptico (33%). La supervivencia a 1 y 2 años fue de 67% y 54%, respectivamente. En el análisis multivariado se encontró que la inestabilidad hemodinámica y el uso de ventilación

mecánica fueron los principales factores pronósticos de la supervivencia. Además reportaron que la edad y las características de la enfermedad de base son factores que no influyeron en su pronóstico.^{xxxvi}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Existe una relación entre alguno/algunos de los 10 factores de riesgo a valorar en el momento que se presenta el paciente y un desenlace desfavorable en pacientes con neutropenia y fiebre que ingresan al hospital?

JUSTIFICACIÓN

En el Centro Médico ABC se ingresan varios pacientes con diagnóstico de neutropenia y fiebre. esta condición es la emergencia oncológica más común, con mayor número de hospitalizaciones y mayor mortalidad. Este estudio demostrará si existen datos al ingreso de acuerdo a las características del paciente, el interrogatorio, los signos vitales, la exploración física y los resultados de laboratorio que permitan determinar el grupo de pacientes que tiene mayor riesgo de presentar complicaciones graves como choque séptico, hospitalización prolongada o en terapia intensiva, necesidad de ventilación mecánica invasiva y mortalidad. Además si alguno (s) de estos factores se asocia a mayor porcentaje de aislamientos microbiológicos y bacteremia por algún organismo en particular. Esto permitirá identificar a estos pacientes e iniciar medidas más agresivas en su manejo y seguimiento así como enfocar el tratamiento y medidas generales a implementar de forma temprana y efectiva.

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la relación que existe entre la presencia de los diez factores de riesgo al ingreso del paciente que se analizan y la presencia de un desenlace desfavorable durante la hospitalización en los pacientes con neutropenia y fiebre que ingresaron al Centro Médico

ABC. En base a esta relación crear una escala que permita identificar a los pacientes de neutropenia y fiebre con alto riesgo para presentar complicaciones graves.

OBJETIVO ESPECIFICOS:

- Demostrar que a mayor número de factores de riesgo presentes al ingreso del paciente con neutropenia y fiebre mayor es la probabilidad de tener un mal desenlace.
- Crear una escala de riesgo de acuerdo estos factores con un valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, sensibilidad y especificidad similar a otras escalas de valoración.

HIPÓTESIS

- Se valoran diez factores de riesgo. Existe una relación directa entre el número de factores de riesgo presentes al ingreso de un paciente y la posibilidad de un mal desenlace final.

METODOLOGÍA

4.1. LUGAR Y DURACION

CENTRO MÉDICO ABC, CAMPUS OBSERVATORIO Y SANTA FÉ.

4.2. UNIVERSO, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Universo: Pacientes que ingresaron al hospital con diagnóstico de neutropenia y fiebre en el periodo comprendido entre enero del 2008 y junio del 2013.

Métodos de muestreo: se revisará el expediente de todos los pacientes que hayan ingresado a este hospital con este diagnóstico.

Tamaño de la Muestra: se evalúa a todos los pacientes que ingresaron con este diagnóstico en el periodo ya descrito.

4.3. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.

INCLUSIÓN

- Pacientes que ingresaron al Centro Médico ABC durante este periodo con diagnóstico de neutropenia y fiebre.
- Pacientes de 16 años o mayores con una neoplasia sólida o hematológica que de forma directa o a consecuencia del régimen de quimioterapia cause neutropenia (\leq 500 neutrófilos).
- Que durante el episodio de neutropenia se presente fiebre (temperatura oral o axilar igual ó mayor de 38 grados documentada durante la hospitalización por enfermeras o personal médico).
- El episodio de neutropenia y fiebre debe haber recibido un tratamiento antibiótico empírico inicial adecuado con cobertura para *Pseudomonas*: betalactámico antipseudomonas + aminoglucósido, o 2 betalactámicos combinados., o monoterapia con cefalosporina de 3era generación o carbapenémico.
- Pacientes que a su ingreso tienen laboratorios con: biometría hemática, química sanguínea, PCR,, hemocultivos durante pico febril.

EXCLUSIÓN

- Pacientes con neutropenia secundaria a régimen de quimioterapia para trasplante de médula ósea o, durante hospitalización por trasplante de médula ósea.
- Pacientes con neutropenia de etiología diferente a neoplasia sólida, neoplasia hematológica o inducida por quimioterapia.
- Pacientes con daño neurológico permanente con diagnóstico previo al episodio de neutropenia y fiebre.
- Pacientes con ventilación mecánica previo al episodio de neutropenia y fiebre.
- Pacientes con insuficiencia renal crónica con diagnóstico previo al episodio de neutropenia y fiebre.

VARIABLES DEL ESTUDIO

INDEPENDIENTE

FACTORES DE RIESGO:

1. Edad mayor de 60 años.
2. Desnutrición.
 - a. Definida por un IMC menor de 18.5.
3. Uso de antibiótico previo a ingreso.
4. Uso de factor estimulante de colonias de granulocitos.
5. Hipotensión arterial/hipovolemia.
 - a. Definida por una presión arterial sistémica menor de 90/60 mm Hg o requerimiento de vasopresores para mantenerla.
6. Alteración del estado neurológico.
 - a. Definida por deterioro del estado de alerta ó escala de Glasgow menor de 14.
7. Insuficiencia respiratoria.
 - a. Definida por una saturación al aire ambiente menor de 85% por oximetría de pulso, una PaO₂ menor de 60 mm Hg ó una PCO₂ mayor de 50 mm Hg por gasometría arterial.
8. Proteína C reactiva.
9. Trombocitopenia.
 - a. Definida por plaquetas menores de 100,000 céls/mm³.
10. Insuficiencia renal aguda.
 - a. Definida por: incremento de la creatinina ≥ 0.3 mg/dL respecto a la basal ó incremento $\geq 150\%$ de la basal ó caída de flujo urinario menor de 0.5 ml/kg/hr presente por más de 6 horas.
 - b. Requerimiento de terapia de sustitución en agudo.

DEPENDIENTE

DESENLACES:

1. Días de neutropenia y fiebre.
2. Días de estancia hospitalaria.

3. Estancia en terapia intensiva.
4. Días de estancia en terapia intensiva.
5. Presencia de choque séptico.
 - a. Definido como requerimiento de vasopresores para mantener presión arterial media mayor de 65 mm Hg.
6. Aislamiento microbiológico.
 - a. Definido como hemocultivo, urocultivo, cultivo de expectoración, cultivo de secreción ó lavado bronquial, cultivo de colección, cultivo de líquido pleural, de ascitis o cefalorraquídeo positivo.
7. Bacteremias por gram negativos.
 - a. Definido por $\geq 2/4$ hemocultivos con desarrollo de una bacteria gram negativo.
8. Bacteremias por gram positivos.
 - a. Definido por $\geq 2/4$ hemocultivos con desarrollo de una bacteria gram positiva.
9. Fungemia.
 - a. Definido por desarrollo de un hongo en hemocultivo.
10. Uso de ventilación mecánica invasiva.
11. Mortalidad.

Se revisaron los expedientes de los pacientes que ingresaron al Centro Médico ABC entre enero del 2008 y Junio del 2013 con el diagnóstico de neutropenia y fiebre secundarias a una neoplasia sólida o hematológica o a la aplicación de quimioterapia. Se recolectaron datos sobre la edad de los pacientes índice de masa corporal, uso previo de antibiótico como profilaxis, uso de factor estimulante de colonias, tipo de neoplasia, presión arterial, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno por oximetría de pulso, estado neurológico al ingreso del paciente. Se recolectaron parámetros de laboratorio al ingreso: neutrófilos absolutos, plaquetas totales, creatinina comparada con creatininas previas ó basales, PCR y procalcitonina. Se recolectaron también datos sobre el tratamiento inicial: esquema antibiótico empírico inicial y uso de factor estimulante de colonias. **(Tabla 1).**

Se revisaron las notas de evolución durante la hospitalización obteniendo información sobre los días de estancia hospitalaria, paso por área de terapia intensiva, uso de vasopresores y ventilación mecánica, días de fiebre y hospitalización y defunción. **(Tabla 3).** Así como el tipo de antibiótico que se inició como esquema empírico inicial. **(Tabla 2).**

GÉNERO	≥60 AÑOS	DESNUTRICIÓN	TIPO DE NEOPLASIA	USO PREVIO DE ANTIBIÓTICO	HIPOTENSIÓN ARTERIAL	ALTERACIÓN NEUROLÓGICA	INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	NEUTROS ABSOLUTOS	PCR	TROMBOCITOPENIA	IRA	FSC
M	0	0	HEMATOLÓGICA	0	0	0	0	200	2	1	0	1
M	1	0	SÓLIDA	0	0	0	0	500		0	0	1
F	1	0	HEMATOLÓGICA	0	0	0	0	0	3.7	1	0	0
M	1	0	SÓLIDA	1	1	0	0	400	7.61	1	0	1
M	1	0	SÓLIDA	0	1	0	0	100	19.7	0	0	1
F	1	0	HEMATOLÓGICA	0	0	0	0	300		1	0	0
F	0	0	HEMATOLÓGICA	0	0	0	0	100		0	0	0
F	0	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	0	0	3.59	1	0	1
M	0	1	SÓLIDA	1	1	1	1	100		1	0	0
F	0	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	0	100	14	0	0	1
F	0	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	0	200		1	0	1
F	0	0	SÓLIDA	1	0	0	1	300	13.5	1	0	1
F	1	0	HEMATOLÓGICA	0	0	0	0	0	31.5	1	0	1
F	0	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	1	500		1	0	1
F	0	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	0	0		1	0	0
F	0	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	1	0		1	0	1
F	0	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	1	100		1	0	1
M	0	0	SÓLIDO	0	0	0	0	200	12.1	1	0	1
F	1	0	HEMATOLÓGICA	0	0	0	0	0		0	1	0
M	1	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	0	500	26.2	0	0	1
F	0	0	SÓLIDA	0	0	0	0	100		0	0	1
F	1	0	HEMATOLÓGICA	0	1	1	1	500	31.6	1	0	1
F	1	0	HEMATOLÓGICO	1	0	0	0	100		1	0	1
M	1	1	SÓLIDA	0	0	0	0	300		1	0	1
F	1	0	HEMATOLÓGICA	0	0	0	0	0	16.9	1	0	1
M	1	1	SÓLIDA	1	0	1	1	300	7.6	1	0	1
M	1	1	SÓLIDA	0	0	0	0	300	4.4	1	0	1
M	0	0	HEMATOLÓGICA	0	1	0	0	0		1	1	1
F	1	0	SÓLIDA	0	1	0	0	0	22.7	1	0	1
F	1	0	HEMATOLÓGICA	0	0	0	0	0	16.7	0	0	1
M	1	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	0	200		0	0	1
M	0	0	HEMATOLÓGICA	0	0	0	0	0		1	0	1
M	1	0	SÓLIDA	0	0	0	0	100	11.8	1	0	1
M	1	0	HEMATOLÓGICA	0	0	0	0	0		1	0	1
M	0	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	0	500	16.8	0	0	1
F	1	0	SÓLIDA	1	1	1	1	0	9.5	1	0	1
F	1	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	1	0	15.3		82	1
M	0	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	0	200		1	0	1
F	1	0	SÓLIDA	0	0	0	0	300		0	0	1
M	1	0	HEMATOLÓGICA	0	0	0	0	0	6.04	1	0	1
M	1	0	SÓLIDA	0	0	1	0	200	8.77	0	0	1
M	0	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	1	200	0.03	1	0	1
M	0	0	HEMATOLÓGICA	0	0	1	0	0	23.5	1	0	1
M	0	0	SÓLIDO	0	0	0	0	0	34.2	1	0	1
M	0	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	1	500	18.2	1	0	1
F	1	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	0	0	6.36	1	0	1
F	1	0	HEMATOLÓGICA	0	0	0	1	0	14.1	1	0	1
M	0	0	HEMATOLÓGICA	0	0	0	1	0	10.7	1	0	1
F	0	0	HEMATOLÓGICA	0	0	0	0	300	10.7	1	0	1
F	1	0	HEMATOLÓGICA	0	0	0	1	200	8.3	1	0	1
M	0	0	HEMATOLÓGICA	0	0	0	0	500	9.4	1	0	0
M	0	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	0	300	20.9	1	0	1
F	1	0	HEMATOLOGICA	1	0	0	0	100	0.66	1	0	1
M	0	0	SÓLIDO	0	0	0	0	0	20.1	1	0	1
M	1	0	HEMATOLÓGICA	1	0	1	0	400	32.2	1	0	1
F	1	0	HEMATOLOGICA	1	0	0	0	0	0.5	1	0	1
F	1	0	HEMATOLÓGICA	1	0	0	0	0	15.57	1	0	1
M	1	0	SÓLIDO	0	0	0	0	100	16.7	1	1	1

DÍAS NEUTROPENIA	DÍAS FIEBRE	UTI	DÍAS DE HOSPITAL	DÍAS EN UTI	CHOQUE SÉPTICO	FOCO	AISLAMIENTO	BACTERIA	GRAM -	GRAM +	HONGOS	VMI	DEFUNCIÓN
6	5	0	6	0	0	GI	0		0	0	0	0	0
1	1	0	4	0	0	URINARIO	1	URO:ENTEROCOCO O FAECALIS	1	0	0	0	0
2	1	0	3	0	0	0	0		0	0	0	0	0
4	2	0	6	0	0	0	0		0	0	0	0	0
4	2	0	8	0	1	PROSTATITIS, CLOSTRIDIUM	1	HEMO: PSEUDOMONAS	1	0	0	0	0
3	1	0	8	0	0	GI	0	0	0	0	0	0	0
4	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	17	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	0	2	0	0	URINARIO	0	0	0	0	0	0	0
8	3	0	10	0	0	RESPIRATORIO	0	0	0	0	0	0	0
12	16	0	23	0	0	ABCESO RECTAL	1	HEMO: E COLI S	1	0	0	0	0
2	1	0	4	0	0	RESPIRATORIO	0	0	0	0	0	0	0
3	3	0	8	0	0	GI	0	0	0	0	0	0	0
4	4	0	5	0	0	PULMONAR	0	0	0	0	0	0	0
6	5	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	6	0	23	0	0	PULMONAR	1	HEMO: ENTEROCOCO FAECALIS R	0	0	0	0	0
15	6	0	23	0	0	PULMONAR	1	HEMO: ENTEROCOCO FAECALIS R	0	0	0	0	0
2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	2	0	5	0	0	URINARIO	1	URO: E COLI S	1	0	0	0	0
4	2	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	2	0	4	0	0	PROCTITIS	0	0	0	0	0	0	0
1	2	1	4	4	1	GI	0	0	0	0	0	0	0
2	1	0	4	0	0	VRS+CÁNDIDA ORAL	0	0	0	0	0	0	0
4	1	0	5	0	0	GI	0	0	0	0	0	0	0
6	4	0	8	0	0	PULMONAR	1	LAV BRO: ASPERGILLUS, HEMO E COLI S	1	0	1	0	1
4	4	1	12	4	0	PULMONAR	0	0	0	0	0	0	0
2	1	0	3	0	0	GI	0	0	0	0	0	0	0
4	4	1	4	3	1	PULMONAR	1	HEMO: STAPH AUREUS MR	0	1	0	1	1
4	4	1	21	7	1	PULMONAR	1	HEMO: STAPH AUREUS SENSIBLE	0	1	0	0	0
3	2	1	9	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	2	0	5	0	0	OTITIS	0	0	0	0	0	0	0
4	5	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	3	0	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	1	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	1	0	6	0	0	DENTAL	0	0	0	0	0	0	0
2	2	1	2	2	1	GI	1	HEMO: E COLI BLEE	1	0	0	1	1
10	2	1	13	8	1	PULMONAR	0	0	0	0	0	1	0
2	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	1	0	7	0	0	URINARIO	0	0	0	0	0	0	0
4	1	0	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	3	1	6	4	0	PULMONAR	0	0	0	0	0	0	0
10	10	0	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	1	0	6	0	0	GASTROINTESTIN AL	0	0	0	0	0	0	0
2	2	1	27	25	1	PULMONAR	1	HEMO: STREP NEUMONIAE S A CEFTRIAXONA	0	1	0	1	0
14	4	0	17	0	0	VR SUPERIORES	0	0	0	0	0	0	0
5	2	0	6	0	0	PULMONAR	1	CULT EXPECT: ASPERGILLUS NIGER	0	0	0	0	0
20	5	1	55	40	1	PULMONAR	1	CULT EXPECT: ESTENOTROFOMO NA MALTOFILIA	1	0	0	1	0
13	4	0	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	4	0	14	0	0	PULMONAR	0	0	0	0	0	0	0
1	1	0	3	0	0	GI	0	0	0	0	0	0	0
3	1	0	3	0	0	PULMONAR	1	HEMO: STREP NEUMONIAE S A CEFTRIAXONA	0	1	0	0	0
4	2	0	10	0	0	PULMONAR	0	0	0	0	0	0	0
3	2	0	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	1	1	6	6	1	PULMONAR	1	SECRECIÓN BRONQUIAL: PSEUDOMONA AERUGINOSA RESISTENTE IMI Y AMIKA	1	0	0	1	1
6	1	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	4	1	12	3	0	URINARIO Y BACTEREMIA	1	URO: KLEBSIELLA BLEE, HEMO: KLEBSIELLA BLEE, ENTEROCOCO FAECIUM, RALSTONIA PAUCICULA	1	1	0	0	1
2	2	0	9	0	0	URINARIO	1	E. COLI MULTISENSIBLE	1	0	0	0	0

Se revisaron los cultivos que tuvo el paciente durante a hospitalización y se recolectan los que se encontraron positivos. **(Tabla 4).**

Se excluyó a todos los pacientes que no contaban con esta información y parámetros de laboratorio en el expediente. Finalmente se junta una cohorte de 58 pacientes que cumplieron con todos los datos necesarios para el estudio.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Se analizaron las variables cuantitativas: edad, neutrófilos absolutos, cifra de plaquetas, valor de PCR y procalcitonina, comparando sus valores en el grupo con desenlace desfavorable y el grupo sin desenlace desfavorable mediante la prueba de T de student. Las variables de edad, cifra de neutrófilos y cifra de plaquetas no tuvieron significancia estadística mediante esta prueba. Se encontró que los pacientes con desenlace desfavorable tuvieron valores mayores de PCR y procalcitonina. **(Tabla 5).**

Se analizaron las variables categóricas: presencia de hipotensión arterial, alteraciones neurológicas, insuficiencia respiratoria, uso de factor estimulante de colonias, lesión renal aguda, uso previo de antibióticos y neoplasia hematológica mediante la prueba de regresión logística binaria. Dentro de todas las variables de la valoración inicial, se seleccionaron las variables que tuvieran una significancia estadística <0.20 para incluirlas dentro de los puntos a evaluar por nuestro score de riesgo. Las variables de alteración neurológica, uso previo de antibióticos y tipo de neoplasia no fueron significativas. Se consideraron significativas la presencia de hipotensión arterial, insuficiencia respiratoria, lesión renal aguda, uso de factor estimulante de colonias. **(Tabla 6).**

De cada variable se sumaron la puntuación de riesgo relativo para dar un total, que fue considerado un score de riesgo pronóstico para un desenlace adverso.

Las variables cuantitativas fueron recalculadas según su logaritmo y multiplicadas por el OR asignado.

Las variables seleccionadas fueron la PCR con un OR de 1.58, hipotensión arterial con un OR de 4.85, Insuficiencia respiratoria con un OR de 6.46, uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (FSC) con un OR de 4.2 y lesión renal aguda (LRA) con un OR de 5.17.

A partir de estas variables se creó el siguiente score de riesgo:

Score de riesgo = 1.58 (log PCR) + 4.85 (Hipotensión arterial) + 6.46 (Ins. Respiratoria) + 5.17 (LRA) + 4.2 (FSC).

Se calcularon los scores de riesgo en cada uno de los pacientes, y se realizaron curvas COR (característica operativa del receptor) para realizar una representación gráfica de la razón de verdaderos positivos frente a la razón de falsos positivos para determinar un umbral de discriminación (del score de riesgo) que nos ayudo a decidir a partir de que puntuación de riesgo un paciente tiene mayor probabilidad de tener un desenlace adverso. Buscando la mayor sensibilidad y especificidad para nuestro score de riesgo. **(Gráfico 1).**

Se seleccionó el valor del umbral de discriminación de 6.045, para obtener una sensibilidad del 86.4% y una especificidad del 69.4%, un valor predictivo positivo de 63.3% y un valor predictivo negativo de 89.3%. **(Tabla 7).**

Esto indica que los pacientes en quienes el score resulte negativo tendrán un 89.3% de probabilidades de no tener un desenlace adverso, mientras que si el score es positivo los pacientes tendrán un 63.3% de probabilidades de un desenlace adverso.

Se realizó una regresión logística binaria para calcular la razón de riesgo entre un score positivo y un desenlace adverso, el cual fue de OR=14.39, ($p < 0.001$, IC 3.517-58.904). Lo que indica que los pacientes con un score positivo tienen 14.39 veces más riesgo de tener un desenlace adverso.

TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 1. Características de la población con neutropenia y fiebre en su valoración inicial.

Pacientes n=58

Edad	58.45 (16.62)
Género (M/F)	29/29 (50%)
Desnutrición	4 (6.9%)
IMC (Kg/m2)	24.61 (5.61)
Tipo de neoplasia	
• Sólida	18 (31%)
• Hematológica	40 (69%)
Uso previo de antibióticos	26 (44.8%)
Uso de factor estimulante de colonias de granulocitos	51 (87.9%)
Hipotensión arterial (<100/60)	7 (12.1%)
Alteración neurológica	7 (12.1%)
Insuficiencia respiratoria	14 (24.1%)
Lesión renal aguda	3 (5.2%)
Trombocitopenia	46 (79.3%)
Neutrófilos absolutos	163.16 (173.86)
PCR	13.95 (9.15)
PCT	13.38 (36.62)
Plaquetas	77.95mil (98.76)
Creatinina	0.97 (0.45)
Foco de infección	
• No identificado	18 (31%)
• Gastro-intestinal	11 (19%)
• Nefro-urinario	7 (12.1%)
• Respiratorio	20 (34.5%)
• Otro	2 (3.4%)

Tabla 2. Tipo de antibióticos administrados en los pacientes con neutropenia y fiebre al ingreso a la hospitalización.

Pacientes n=58

Carbapenémico	46 (77.6%)
Aminoglucósido	9 (15.5%)
Vancomicina	15 (25.9%)
Quinolona	44 (19%)
Pip/Tazobactam	1 (1.7%)
Cefalosporina 3° generación	6 (10.3%)
Linezolid	4 (6.9%)
Metronidazol	10 (17.2%)
Fluconazol	21 (36.2%)
Voriconazol	11 (19%)

Tabla 3. Desenlaces de los pacientes con neutropenia y fiebre.

Pacientes n=58

Desenlace adverso	22 (37.9%)
Estancia en la unidad de cuidados intensivos	12 (20.7%)
Choque séptico	9 (15.5%)
Requerimiento de ventilación mecánica invasiva	6 (10.3%)
Aislamiento por cultivos	17 (29.3%)
Defunción	5 (8.6%)
Días de neutropenia	5.33 (4.89)
Días de fiebre	3 (3.12)
Días de estancia en el hospital	9.2 (8.58)
Días de UTI	1.9 (6.28)

Tabla 4. Tipo de aislamiento por cultivos en los pacientes con neutropenia y fiebre.

Pacientes n=58

Bacterias	15 (25.82%)
Gram negativos	10 (17.2%)
Gram positivos	5 (8.6%)
Hongos	2 (2.4%)

Tabla 5. Diferencias entre pacientes con y sin desenlace adverso. Los pacientes con desenlace adversos tuvieron mayor PCR y procalcitonina.

Pacientes n=58	Con Desenlace adverso, n=22	Sin Desenlace adverso, n=35	p (prueba T de student)
Edad	60.14 (17.67)	57.42 (16.11)	NS
Neutrófilos absolutos	145.46 (187.03)	174.29 (166.88)	NS
Plaquetas	65.14 (61.79)	85.78 (115.87)	NS
PCR	16.75 (8.11)	11.99 (7.49)	0.046
PCT	20.16 (51.41)	4.32 (11.33)	0.018

NS= No significativo, comparaciones con prueba T de student o U de Mann-Whitney según su distribución.

La regresión logística multivariada condicional otorgo a la PCR una Razón de riesgo de 1.582 (p=0.49, IC 1.003-2.497).

Tabla 6. Estimación de riesgo de un desenlace adverso dependiendo de las diferentes variables categóricas mediante regresión logística binaria.

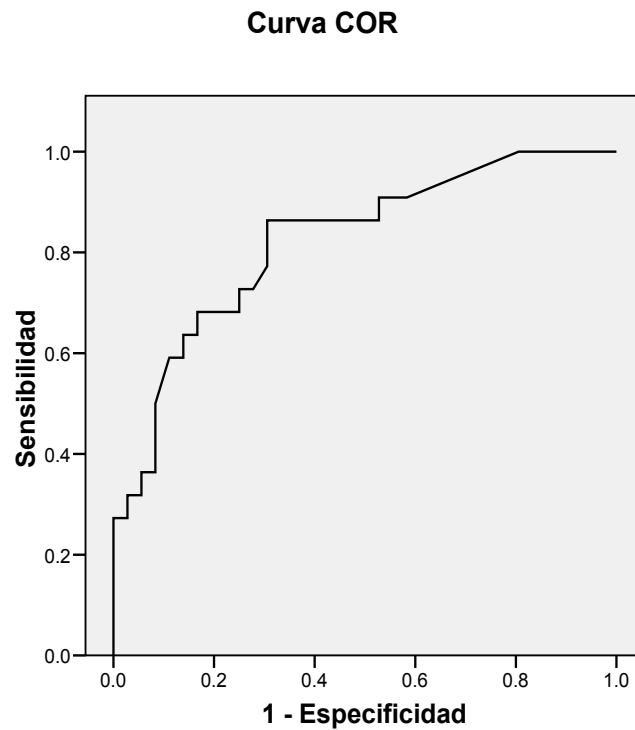
Pacientes n=58	OR (riesgo relativo)	P	Intervalos de confianza
Hipotensión arterial	4.85	0.075	0.851-27.679
Alteración neurológica	2.37	0.292	0.476-11.793
Insuficiencia respiratoria	6.46	0.006	1.696-24.600
Uso de factor estimulante	4.2	0.199	0.470-37.499

de colonias

Lesión renal aguda	5.17	0.096	0.981-8.367
Uso previo de antibióticos	1.4	0.536	0.482-4.067
Neoplasia hematológica	1.33	0.629	0.415-4.281

Score de riesgo = 1.58 (log PCR) + 4.85 (Hipotensión arterial) + 6.46 (Ins. Respiratoria) + 5.17 (LRA) + 4.2 (FSC).

Gráfico 1. Curva COR del score de riesgo y desenlace adverso de pacientes con neutropenia y fiebre. Se obtuvo un área bajo la curva de 0.823 (p<.001, IC 0.712-0.933).



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Tabla 7. Score de riesgo en los pacientes con neutropenia y fiebre, dependiendo su desenlace

Pacientes n=58	Con desenlace adverso (n=22)	Sin desenlace adverso (n=36)	p
Score de riesgo (puntuación)	9.96 (3.95)	5.4 (3.07)	<0.0001
Score positivo	19 (86.4%)	11 (30.6%)	<0.0001
Score negativo	3 (13.6%)	25 (69.4%)	

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se analizaron 58 episodios de neutropenia y fiebre que cumplieron con las características de nuestro estudio.

En cuanto a las características de la población (**Tabla 1**). Se encontró que la media de población de la edad fue de 58.45 años. En cuanto a la distribución del padecimiento por género es de 50% en hombres y 50% en mujeres. La prevalencia de desnutrición en nuestra población fue baja, sólo del 6.9% con una media de IMC de 24.61. En cuanto al tipo de neoplasia las hematológicas fueron las más asociadas a este padecimiento hasta en el 69% de los episodios, lo cual coincide con lo descrito en nuestra introducción. En cuanto al uso previo de antibióticos como profiláctico lo encontramos en el 44.8% de los pacientes y para el uso de estimulante de colonias al ingreso en el 87.9%. los pacientes con datos clínicos de gravedad al ingreso fueron el 12.1% para hipotensión arterial, 12.1% para alteraciones neurológicas y 24.1% para insuficiencia respiratoria. Los pacientes con complicaciones al ingreso fueron el 5.2% con lesión renal aguda, el 79.3% para trombocitopenia (con una media de 77.95 mil plaquetas al ingreso), lo que creemos va de la mano con el efecto de supresión medular de la neoplasia o de la quimioterapia. En cuanto a la cuenta absoluta de neutrófilos la media de nuestra población fue de 163.16 céls/mm³ al ingreso. En cuanto a las medias para PCR y procalcitonina fueron de 13.95 y 13.38 respectivamente, sin embargo la mayoría de los pacientes no contaron con el valor de procalcitonina por lo que no se tomó en cuenta esta cifra para el score final.

En cuanto al tipo de foco infeccioso (**Tabla 1**) encontramos que lo más común fue que se encontrara un foco respiratorio hasta en el 34.5% de los episodios, sin embargo esto se integró por clínica o por estudios radiológicos y no mediante aislamiento microbiológico a este nivel. Lo segundo más frecuente fue que no se identificara foco infeccioso, hasta en el 31% de nuestros episodios, como ya revisamos esto es lo más frecuente descrito en nuestra introducción.

En cuanto al uso de antibiótico empírico inicial, se cumplió lo establecido en las guías mediante uso de un antibiótico con efecto antipseudomona en el 85.5% de los episodios. El grupo de antibióticos más utilizado fueron los carbapenémicos en el 77.6% de los pacientes. En 9 episodios (15.5%) el uso de antibiótico inicial fue incorrecto ya que no se utilizó cobertura

adecuada para *Pseudomonas aeruginosa*, 5 de ellos se manejaron con quinolona (levofloxacino/cirpofloxacino/moxifloxacino), 2 con ceftriaxona y 2 con ertapenem. En el 32.8% de los episodios se utilizó cobertura para cocos gram positivos resistentes desde el ingreso con vancomicina y linezolid. En el 55.2% de los pacientes se utilizó cobertura para hongos desde el ingreso con fluconazol y voriconazol.

En cuanto al desenlace de los episodios analizados (**Tabla 3**) encontramos en el 22% se presentó un desenlace adverso. Lo más común fue la estancia en unidad de terapia intensiva en el 20.7%. Se encontró aislamiento microbiológico por cultivos positivos en el 29.3% de los pacientes y 5 pacientes fallecieron durante el episodio de neutropenia y fiebre (8.6%). La media de días de neutropenia fue de 5.33, días de fiebre 3 y días de estancia hospitalaria 9.2.

En cuanto al tipo de aislamiento microbiológico (**Tabla 4**) mediante cultivos positivos, lo encontramos en 17 de nuestros pacientes (29.31%), lo cual concuerda con lo reportado en la literatura, ya que en los episodios de neutropenia y fiebre lo más frecuente es que no se encuentre aislamiento microbiológico. Lo más común fueron las bacterias en el 88% de los casos con aislamiento microbiológico y de éstas los más comunes fueron los gramnegativos (66%), lo cual también coincide con lo reportado en la literatura. Solo dos pacientes presentaron aislamiento por hongos.

En cuanto a las variables cuantitativas analizadas: edad, cifra de neutrófilos absolutos, cifra de plaquetas, valor de PCR y valor de procalcitonina. (**Tabla 5**). Se encontró solamente significancia estadística para los valores de PCR y procalcitonina los cuáles fueron mayores en los pacientes con desenlace desfavorable.

En cuanto al análisis de las variables categóricas: hipotensión arterial, alteración neurológica, insuficiencia respiratoria, uso previo de antibiótico, lesión renal aguda, uso de factor estimulante de colonias y tipo de neoplasia. (**Tabla 6**). Se encontró que las variables estadísticamente significativas fueron hipotensión arterial, insuficiencia respiratoria, lesión renal aguda y uso de factor estimulante de colonias por relacionarse con un desenlace desfavorable.

A cada una de las variables significativas se les asignó un OR y a partir de estos valores se creó una fórmula para calcular un score de riesgo. Después se analizaron todos los episodios

y se creó una curva de COR para encontrar el valor de corte (umbral de discriminación) en el que nuestro score de riesgo tiene la mayor sensibilidad y especificidad.

El valor del umbral de discriminación obtenido fue de 6.045. para este valor tenemos una sensibilidad del 86.4% y una especificidad del 69.4%, así como un valor predictivo positivo del 63.3% y un valor predictivo negativo del 89.3%. Esto indica que los pacientes en quienes el score resulte negativo tendrán un 89.3% de probabilidades de no tener un desenlace adverso, mientras que si el score es positivo los pacientes tendrán un 63.3% de probabilidades de un desenlace adverso.

El estudio del MASCC con la escala más utilizada actualmente para detectar a los pacientes con neutropenia y fiebre de bajo riesgo tiene una sensibilidad de 71%, especificidad del 68% y un valor predictivo positivo de 91%. Nuestra escala tiene valores cercanos a la escala de MASCC.

La utilidad de esta escala de riesgo es detectar a los pacientes que ingresan al hospital con neutropenia y fiebre y que tienen mayor riesgo de presentar un desenlace desfavorable durante esa hospitalización. En comparación con escalas previas que se utilizan para diferenciar a los pacientes que se van a manejar de forma ambulatoria por su bajo riesgo de presentar complicaciones.

Otras tendencias que encontramos en este estudio se semejan a las reportadas en la literatura mundial: el uso de antibióticos profilácticos disminuye la probabilidad de aislamiento microbiológico, el uso de antibióticos profilácticos con quinolonas aumenta la probabilidad de aislamiento de cocos gram positivos, los valores mayores de PCR correlacionan con desenlaces menos favorables, los datos clínicos de riesgo: hipotensión arterial, insuficiencia respiratoria, correlacionan con mayor probabilidad de obtener un aislamiento microbiológico, de requerir terapia intensiva y de defunción.

CONCLUSIONES:

- Existen parámetros clínicos y de laboratorio presentes al ingreso de los pacientes con neutropenia y fiebre que predicen un desenlace desfavorable durante su hospitalización.
- Se encontraron como factores significativos: el valor de PCR, la edad, la presencia de hipotensión arterial, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal y uso de factor estimulante de colonias como factores relacionados con el desenlace desfavorable.
- Para un valor de corte de 6.045 el valor de sensibilidad y especificidad se asemejan al del MASCC, que es la escala con mayor valor pronóstico actualmente.
- Se debe realizar un estudio prospectivo de validación de esta escala.
- El conocer al grupo de pacientes con mayor riesgo de presentar un desenlace desfavorable permite que se inicien medidas de manejo más agresivas para prevenir un mal desenlace.
- Esta escala tiene utilidad en pacientes que están hospitalizados por el diagnóstico de neutropenia y fiebre.

REFERENCIAS

- ⁱ De Naurois J, Basso N, Gill MJ et al. MANAGEMENT OF FEBRILE NEUTROPENIA: ESMO CLINICAL PRACTICE GUIDELINES. *Annals of Oncology*. 2010. Vol 21, sup 5: 252-256.
- ⁱⁱ Bodey GP, Buckley M, Sathe YS et al. QUANTITATIVE RELATIONSHIPS BETWEEN CIRCULATING LEUKOCYTES AND INFECTION IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA. *Annals of Internal Medicine*. 1966.; No 64:328-340.
- ⁱⁱⁱ Rodríguez V, Burgess M, Bodey GP. MANAGEMENT OF FEVER OF UNKNOWN ORIGIN IN PATIENTS WITH NEOPLASMS AND NEUTROPENIA. *Cancer*. October 1973. Vol 32.
- ^{iv} Bodey GP, Rodríguez V, Chang HY, et al. FEVER AND INFECTION IN LEUKEMIC PATIENTS. A STUDY OF 409 CONSECUTIVE PATIENTS. *Cancer*. 1978. Vol 41: 1610-1622.
- ^v Klastersky J, Paesmans M, Rubinstein EB, et al. THE MULTINATIONAL ASSOCIATION FOR SUPPORTIVE CARE IN CANCER RISK INDEX: A MULTINATIONAL SCORING SYSTEM FOR IDENTIFYING LOW-RISK FEBRILE NEUTROPENIC CANCER PATIENTS. *Journal of Clinical Oncology*. 2000.; Vol 18, 16: 3038-3051.
- ^{vi} Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE USE OF ANTIMICROBIAL AGENTS IN NEUTROPENIC PATIENTS WITH CANCER: 2010 UPDATE BY THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. *IDSA Guidelines. CID*. 2011.; Vol 52: 56-93.
- ^{vii} Talcott. OUTPATIENT MANAGEMENT OF FEBRILE NEUTROPENIA: SHOULD WE CHANGE THE STANDARD OF CARE?. *The oncologist*. 1997.; No 2: 365-373.
- ^{viii} Kern WV, Cometta A, De Bock R, et al. ORAL VERSUS INTRAVENOUS EMPIRICAL ANTIMICROBIAL THERAPY FOR FEVER IN PATIENTS WITH GRANULOCYTOPENIA WHO ARE RECEIVING CANCER CHEMOTHERAPY. INTERNATIONAL ANTIMICROBIAL THERAPY COOPERATIVE GROUP OF THE EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER. *N Engl J Med*. 1999;341:312-8.
- ^{ix} Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A DOUBLE-BLIND COMPARISON OF EMPIRICAL ORAL AND INTRAVENOUS ANTIBIOTIC THERAPY FOR LOW-RISK FEBRILE PATIENTS WITH NEUTROPENIA DURING CANCER CHEMOTHERAPY. *N Engl J Med*. 1999;341:305-11
- ^x Klastersky J, Paesmans M, Rubinstein EB, et al. THE MULTINATIONAL ASSOCIATION FOR SUPPORTIVE CARE IN CANCER RISK INDEX: A MULTINATIONAL SCORING SYSTEM FOR IDENTIFYING LOW-RISK FEBRILE NEUTROPENIC CANCER PATIENTS. *Journal of Clinical Oncology*. 2000.; Vol 18, 16: 3038-3051.
- ^{xi} Klastersky J. MANAGEMENT OF FEVER IN NEUTROPENIC PATIENTS WITH DIFFERENT RISKS OF COMPLICATIONS. *Clinical Infectious Diseases*.; 2004; 39: 532-537.
- ^{xii} Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR THE USE OF ANTIMICROBIAL AGENTS IN NEUTROPENIC PATIENTS WITH CANCER: 2010 UPDATE BY THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. *IDSA Guidelines. CID*. 2011.; Vol 52: 56-93.

-
- ^{xiii} Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL et al. PROSPECTIVE EVALUATION OF A MODEL OF PREDICTION OF INVASIVE BACTERIAL INFECTION RISK AMON CHILDREN WITH CANCER, FEVER AND NEUTROPENIA. *Clinical Infectious Diseases*, 2002.; Vol 35: 678-683.
- ^{xiv} Asturias EJ, Corral JE, Quezada J. EVALUATION OF SIX RISK FACORS FOR THE DEVELOPMENT OF BACTEREMIA IN CHILDREN WITH CANCER AND FEBRILE NEUTROPENIA. *Current Oncology*, 2010.; Vol 17,2: 59-63.
- ^{xv} Rapoport BL. MANAGEMENT OF THE CANCER PATIENT WITH INFECTION AND NEUTROPENIA. *Semin Oncol.* 2011; 38: 424 – 430.
- ^{xvi} Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, et al. RISK OF MORTALITY IN PATIENTS WITH CÁNCER WHO EXPERIENCE FEBRILE NEUTROPENIA. *Cancer.* 2010; 116:5555 – 5563.
- ^{xvii} Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, et al. INCIDENCE, COST, AND MORTALITY OF NEUTROPENIA HOSPITALIZATION ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY. *Cancer.* 2005; 103:1916 – 1924.
- ^{xviii} Carmona-Bayonas A, Gomez J, Gonzalez-Billalabeitia E, et al. PROGNOSTIC EVALUATION OF FEBRILE NEUTROPENIA IN APPARENTLY STABLE ADULT CANCER PATIENTS. *British Journal of Cancer.* 2011; 105:612 – 617.
- ^{xix} Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. MORTALITY, MORBIDITY, AND COST ASSOCIATED WITH FEBRILE NEUTROPENIA IN ADULT CANCER PATIENTS. *Cancer.* 2006; 106:2258 – 2266.
- ^{xx} Ahn S, Lee YS, Chun YH, et al. PREDICTIVE FACTORS OF POOR PROGNOSIS IN CANCER PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY-INDUCED FEBRILE NEUTROPENIA. *Support Care Cancer.* 2011; 19:1151 – 1158.
- ^{xxi} Ha YE, Song JH, Kang WK, et al. CLINICAL FACTORS PREDICTING BACTEREMIA IN LOW-RISK FEBRILE NEUTROPENIA AFTER ANTICANCER CHEMOTHERAPY. *Support Care Cancer* 2011; 19:1761 – 1767
- ^{xxii} Regazzoni CJ, Khoury M, Irrazabal C, et al. NEUTROPENIA AND THE DEVELOPMENT OF THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME. *Intensive Care Medicine* 2003; 29:135 – 138.
- ^{xxiii} Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. META-ANALYSIS: ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS REDUCES MORTALITY IN NEUTROPENIC PATIENTS. *Annals of Internal Medicine.* 2005; 142:979–995.
- ^{xxiv} Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. IMPACT OF PRIMARY PROPHYLAXIS WITH GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR ON FEBRILE NEUTROPENIA AND MORTALITY IN ADULT CANCER PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY: A SYSTEMATIC REVIEW. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25:3158 – 3167.
- ^{xxv} Klastersky J, Ameye L, Maertens J, et al. BACTERAEEMIA IN FEBRILE NEUTROPENIC CÁNCER PATIENTS. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2007; 30 (Suppl 1):S51 – S59.
- ^{xxvi} Ha YE, Song JH, Kang WK, et al. CLINICAL FACTORS PREDICTING BACTEREMIA IN LOW-RISK FEBRILE NEUTROPENIA AFTER ANTICANCER CHEMOTHERAPY. *Support Care Cancer.* 2011; 19:1761 – 1767
- ^{xxvii} Ahn S, Lee YS, Chun YH, et al. PREDICTIVE FACTORS OF POOR PROGNOSIS IN CANCER PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY-INDUCED FEBRILE NEUTROPENIA. *Support Care Cancer.* 2011; 19:1151 – 1158.
- ^{xxviii} Uys A, Rapoport BL, Fickl H, et al. PREDICTION OF OUTCOME IN CANCER PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA: COMPARISON OF THE

MULTINATIONAL ASSOCIATION OF SUPPORTIVE CARE IN CANCER RISK-INDEX SCORE WITH PROCALCITONIN, C-REACTIVE PROTEIN, SERUM AMYLOID A, AND INTERLEUKINS-1BETA, -6, -8 AND -10. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007; 16:475–483.

^{xxxix} Von Lillienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, et al. MARKERS OF BACTEREMIA IN FEBRILE NEUTROPENIA PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES: PROCALCITONIN AND IL-6 ARE MORE RELIABLE THAN C-REACTIVE PROTEIN. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004 jul.; 23, 7: 539-544.

^{xxx} Uys A, Rapoport BL, Fickl H, et al. PREDICTION OF OUTCOME IN CANCER PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA: COMPARISON OF THE MULTINATIONAL ASSOCIATION OF SUPPORTIVE CARE IN CANCER RISK-INDEX SCORE WITH PROCALCITONIN, C-REACTIVE PROTEIN, SERUM AMYLOID A, AND INTERLEUKINS-1BETA, -6, -8 AND -10. *Europeana Journal of Cancer Care (Engl)* 2007; 16:475–483.

^{xxxix} Ahn S, Lee YS, Chun YH, et al. PREDICTIVE FACTORS OF POOR PROGNOSIS IN CANCER PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY-INDUCED FEBRILE NEUTROPENIA. *Support Care Cancer*. 2011; 19:1151 – 1158.

^{xxxii} Persson L, Soderquist B, Engervall P, et al. ASSESSMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATION MARKERS TO DIFFERENTIATE A STABLE FROM A DETERIORATING CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA. *Eur J Haematol* . 2005; 74:297–303.

^{xxxiii} Prat Cristina , Sancho JM, Domínguez J, et al. EVALUATION OF PROCALCITONIN, NEOPTERIN, C-REACTIVE PROTEIN, IL-6 AND IL-8, AS A DIAGNOSTIC MARKER OF INFECTION IN PATIENTS WITH FEBRILE NEUTROPENIA. *Leukemia and Lymphoma*. 2008.; 49, 9: 1752-1761.

^{xxxiv} Mbata GC, Chukwuka CJ, Onyedum CC, et al. THE CURB-65 SCORING SYSTEM IN SEVERITY ASSESMENT OF EASTERN NIGERIAN PATIENTS WITH COMMUNITY AQUIRED PNEUMONIA: A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY. *Prim Care Respir J*. 2013; Vol 22.

^{xxxv} Benoit DD, Vandewoude KH, Decruyenaere JM et al. OUTCOME AND EARLY PROGNOSTIC INDICATORS IN PATIENTS WITH A HEMATOLOGIC MALIGNANCY ADMITTED TO THE INTENSIVE CARE UNIT FOR A LIFE-THREATING COMPLICATION. *Critical Care Medicine*. 2003.; Vol 31, Is 1, 104-112.

^{xxxvi} Ferrá C, Marcos P, Misis M, et al. PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES ADMITTED TO THE INTENSIVE CARE UNIT: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE. *International Journal of Hematology*. 2007.; Vol 85, Is 3: 195-202.