



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

CONCORDANCIA ENTRE EL PUNTAJE QSOFA Y EL ÍNDICE DE RIESGO MASCC PARA LA
PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN PACIENTES CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS Y
NEUTROPENIA FEBRIL

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DR. JESÚS IGNACIO FLORES FRANCO

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES
DRA. LIZ JOVANNA MARTÍNEZ NAVARRO
DR. JOSÉ ANTONIO DE JESÚS ÁLVAREZ CANALES
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD BAJÍO

[LEON, GUANAJUATO, 2018]



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.

Agradecimiento

Por la culminación de la tesis agradezco a todos los médicos que me ayudaron con las inquietudes durante todo el desarrollo de esta y al hospital que me brindó toda la información necesaria para hacer posible este proyecto y a las demás personas que de una u otra manera aportaron para el desarrollo de la tesis.

Contenido

Concordancia entre el puntaje qSOFA y el índice de riesgo MASCC para la predicción de mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril.....	6
Investigadores.....	6
Línea de Investigación.....	6
Responsable técnico.....	6
Autor.....	6
Cronograma de actividades.....	6
Marco Teórico.....	7
Planteamiento del problema (pregunta de investigación).....	14
Justificación.....	14
Hipótesis.....	14
Objetivos.....	15
Objetivo Principal.....	15
Objetivos secundarios.....	15
Material y Métodos.....	15
Diseño del estudio.....	15
Universo del estudio.....	15
Población del estudio.....	15
Tamaño de la muestra.....	15
Tipo de muestreo.....	16
Criterios de selección.....	16
Criterios de inclusión.....	16
Criterios de exclusión.....	16
Criterios de eliminación.....	16
Variables del estudio.....	16
Procedimiento general.....	18
Aspectos éticos.....	18
Resultados.....	19
Población de estudio.....	19
Grado de concordancia entre el qSOFA y puntaje MASCC.....	20
Precisión del puntaje qSOFA y puntaje MASCC para predecir mortalidad.....	21
Precisión del puntaje qSOFA y puntaje MASCC para predecir bacteremia.....	23

Discusión	24
Conclusión	25
Referencias.	26

Concordancia entre el puntaje qSOFA y el índice de riesgo MASCC para la predicción de mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril.

Investigadores

- **Alumno:** Dr. Jesús Ignacio Flores Franco.
- **Asesor Clínico:** Dra. Liz Jovanna Martínez Navarro.
- **Asesor Metodológico:** Dr. José de Jesús Álvarez Canales.

Línea de Investigación

- Investigación epidemiológica

Responsable técnico

- Dra. Liz Jovanna Martínez Navarro. Profesora titular del curso de Medicina Interna – HRAEB. Asesor Clínico.
- Dr. José Antonio de Jesús Álvarez Canales. Investigador en Ciencias Médicas – HRAEB. Asesor metodológico.

Autor

- Dr. Jesús Ignacio Flores Franco. Médico residente de Medicina Interna – HRAEB.

Cronograma de actividades

- Fecha de inicio: al ser aprobado
- Fecha de término: agosto 2018

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Ejecución	x	x																						
Análisis			x	x																				
Preparación de la Publicación					x	x																		

Marco Teórico.

El qSOFA es una herramienta clínica desarrollada, recientemente, en el último consenso internacional para la definición de la sepsis (Sepsis-3) con la finalidad de identificar de manera temprana a la sepsis y brindar un tratamiento oportuno. (1)

La palabra “sepsis” se deriva del griego “sepo” (σηπυ) que hace referencia a “la descomposición de la materia orgánica” y sus primeras descripciones se remontan a la medicina grecorromana antigua en los escritos de Hipócrates y Galeno. Desde entonces el entendimiento de la sepsis ha tenido un desarrollo paralelo al de las enfermedades infecciosas, el sistema de coagulación, los mediadores de inflamación y la hemodinámica de los estados de choque. (2) Actualmente, la sepsis se entiende como un síndrome clínico heterogéneo ocasionado por una infección grave que produce disfunción orgánica y aumenta la morbimortalidad (3).

Hasta la fecha, la sepsis representa una gran carga de enfermedad y morbimortalidad. En las últimas décadas su incidencia ha aumentado (3). En Estados Unidos en el 2009, un estudio retrospectivo estimó una incidencia de casi 3 millones de casos anuales con más de 200,000 muertes (4). Bases de datos internacionales han reportado una incidencia de sepsis de 437 casos por 100,000 personas al año entre 1998 y 2015 (5). Por otro lado, en un estudio realizado en el 2017, se observó que la incidencia de la sepsis se mantuvo estable entre el 2009 al 2014 (6). En México, un estudio epidemiológico realizado en diferentes terapias intensivas estimó una incidencia de 40 casos por cada 100,000 habitantes con una mortalidad de 30% (7). Este aumento en la incidencia de la sepsis se ha atribuido a un envejecimiento de la población, al uso de terapias inmunosupresoras para el manejo del cáncer o de pacientes receptores de trasplante renal, pero principalmente a una mejor identificación de la sepsis.

A pesar del aumento en la incidencia de la sepsis, se ha observado un descenso en la mortalidad ocasionado, principalmente, por un tratamiento más agresivo y oportuno. En el estudio emblemático de la terapia temprana dirigida por metas desarrollado por Rivers E, et al, los pacientes con sepsis y choque séptico tuvieron una mortalidad de 30.5 a 46.5%, respectivamente. En contraste, en los últimos tres estudios que compararon la terapia temprana dirigida por metas con el cuidado usual, encontraron una mortalidad de 19 a 29% (8).

Previo a 1992 el concepto de sepsis era heterogéneo. En ese año, se desarrolló el primer consenso para formalizar la definición de sepsis (Sepsis-1). Se concluyó que la sepsis era una respuesta inflamatoria sistémica a la infección y esta incluyó un espectro que abarcó sepsis, sepsis grave y choque séptico (9). En esta primera definición se destacó que la sepsis no sólo está condicionada por el proceso infeccioso, sino que requiere de la presencia de una respuesta inmunológica sin importar el sitio de infección. Esta definición de sepsis logró estandarizar los criterios

para su aplicación en los diferentes escenarios clínicos y en estudios de investigación que posteriormente revolucionaron su tratamiento.

Debido a que los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica carecían de una sensibilidad y especificidad suficientes para identificar a los pacientes con sepsis, se decidió ampliar los criterios clínicos y de laboratorio para facilitar su utilidad en el contexto clínico. Para ello, en el 2001 se realizó un consenso internacional para la definición de la sepsis (Sepsis-2). En dicho consenso, la sepsis fue reconocida como *“un síndrome clínico definido por la presencia de una infección y un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (tabla 1)”* (10). La Campaña Sobreviviendo a la Sepsis utilizó los criterios extendidos de Sepsis-2 como precursores para la definición de sepsis grave (11).

Tabla 1. Criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).

Definido como la presencia de por lo menos dos de los siguientes:

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$• Frecuencia cardiaca > 90 /min• Frecuencia respiratoria > 22 /min• Hiperventilación: $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg• Conteo absoluto de leucocitos $> 12,000/\text{mm}^3$ o $< 4,000/\text{mm}^3$ o $> 10\%$ de neutrófilos inmaduros |
|--|

Tanto la primera definición de sepsis (Sepsis-1) como los criterios extendidos de la segunda definición (Sepsis-2) fueron elegidos mediante opinión de experto. Y a pesar de la segunda actualización, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica continuó sin ser específico para sepsis. Por tal motivo, en el 2017 se realizó un nuevo consenso internacional para la definición de la sepsis (Sepsis-3) (1). A diferencia de las definiciones previas, la tercera definición de la sepsis se generó a través de un análisis retrospectivo de bases de datos electrónicas. Sin embargo, una de las principales limitantes en el desarrollo de la definición de la sepsis es que no existe una prueba estándar de oro para el diagnóstico (12). Es por ello por lo que las nuevas definiciones de la sepsis se centran en la capacidad de predecir desenlaces adversos en pacientes infectados y discriminarlos de aquellos que no representan dicho riesgo.

En su tercera definición, la sepsis se definió como *“una disfunción orgánica que pone en riesgo la vida causada por una respuesta desregulada del hospedero a la infección”* (1). Para evaluar la disfunción orgánica se recomendó utilizar el puntaje SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) tomando como criterio un incremento agudo en dos puntos o más a causa de la infección. En el análisis retrospectivo, la disfunción orgánica en términos del puntaje SOFA igual o mayor de dos puntos reflejó una mortalidad de aproximadamente 10%. Los pacientes con choque séptico fueron definidos como *“hipotensión persistente que requiere de vasopresores para mantener una presión arterial media igual o mayor a 65 mm Hg o que tengan un*

nivel de lactato sérico mayor de 2 mmol/L a pesar de una adecuada reanimación con volumen”. La mortalidad para choque séptico con estos criterios reflejó una mortalidad hospitalaria de aproximadamente 40%. Por último, la fuerza de trabajo recomendó dejar de utilizar los criterios del SRIS y el concepto de sepsis grave.

Esta nueva definición, enfatiza en la identificación de pacientes con una respuesta inflamatoria significativa y deletérea a una infección, y los distingue de aquellos pacientes con infección, pero con una respuesta inflamatoria de menor gravedad y mortalidad (13).

Debido a que el puntaje SOFA requiere de estudios de laboratorio difíciles de medir en pacientes hospitalizados fuera de la unidad de cuidados intensivos, se desarrolló el puntaje qSOFA (tabla 2). El consenso internacional recomendó, que en pacientes con sospecha de infección hospitalizados fuera de la UCI, utilizar el puntaje qSOFA (dos puntos o más) como herramienta de tamizaje para disfunción orgánica con la finalidad de diagnosticar y tratar de manera oportuna la sepsis (1).

Tabla 2. Criterios qSOFA (Quick SOFA).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Frecuencia respiratoria ≥ 22/min• Alteración del estado mental• Presión sistólica ≤ 100 mm Hg |
|---|

En la evaluación de los criterios clínicos para sepsis utilizados en el tercer consenso internacional, se obtuvo una cohorte de 148,907 encuentros con sospecha de infección (14). En los encuentros en la unidad de cuidados intensivos el rendimiento predictivo para mortalidad fue significativamente menor para los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (AUROC = 0.64; 95% IC, 0.62 – 0.66) y el puntaje qSOFA (AUROC = 0.66; 95% IC, 0.64 – 0.68) comparado con el puntaje SOFA (AUROC = 0.74; 95% IC, 0.73 – 0.76) o LODS (AUROC = 0.75; 95% IC, 0.73 – 0.76). Sin embargo, en los encuentros fuera de la unidad de cuidados intensivos el rendimiento predictivo para mortalidad fue significativamente menor para el puntaje SOFA (AUROC = 0.79; 95% IC, 0.78 – 0.80) y los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (AUROC = 0.76; 95% IC, 0.75 – 0.77) comparados con el puntaje qSOFA (AUROC = 0.81; 95% IC, 0.80 – 0.82).

La definición actual de la sepsis no está libre de controversia. El ACCP (American College of Chest Physicians) publicó su preocupación con el cambio de definición principalmente porque las definiciones previas han demostrado predecir mortalidad y han sido utilizadas en estudios de intervenciones que han reducido la mortalidad global de la sepsis (15). Además, existe la preocupación de que haya un retraso en la identificación temprana de la sepsis y por lo tanto un retraso en el inicio del tratamiento por dejar de utilizar los criterios del SRIS (15).

Desde su publicación, la utilidad y precisión de la nueva definición de la sepsis han sido estudiadas en múltiples escenarios. Se ha puesto un énfasis principal en la detección temprana de la sepsis. Para ello, el qSOFA se ha comparado con otras herramientas clínicas, pero principalmente con el SRIS en los pacientes hospitalizados en los servicios de urgencias (16).

Por un lado, existen estudios que apoyan el uso del qSOFA. Un estudio realizado por Chen Y. et al, en el cual compararon el puntaje CRB-65 con el qSOFA para predecir el sitio de atención y mortalidad, encontraron que ambos puntajes tuvieron una capacidad predictiva similar medida con el área debajo de la curva (17). Los estudios realizados por Ranzani et al., y Muller M., et al encontraron resultados similares de manera retrospectiva en pacientes con neumonía que fueron hospitalizados en el servicio de urgencias (18), (19).

Finkelsztejn EJ, et al., de manera retrospectiva, compararon el puntaje qSOFA con los criterios del SRIS para predecir mortalidad en pacientes hospitalizados fuera de la unidad de cuidados intensivos. Encontraron que el puntaje qSOFA tiene una mejor capacidad predictiva comparada con los criterios del SRIS (área bajo la curva de 0.74 vs 0.59, respectivamente) (20). Singer AJ., et al, demostraron de manera retrospectiva en 22,530 pacientes que el puntaje qSOFA está asociado a mortalidad hospitalaria en adultos hospitalizados en el servicio de urgencias con o sin infección. Se obtuvo un valor predictivo negativo de 99% con un área bajo la curva de 0.76 (21). Similarmente, April MD., et al, demostraron resultados similares con un área bajo la curva de 0.66 para el puntaje qSOFA en la predicción de mortalidad; sin embargo, el SRIS no tuvo diferencia significativa con respecto al qSOFA (22). En el mismo sentido, los estudios realizados por Donnelly JP., et al y Park HK., et al, demostraron de manera retrospectiva la utilidad de los puntajes qSOFA y SOFA para identificar a pacientes infectados con un mayor riesgo de tener un desenlace adverso (23), (24).

A diferencia con la mayoría de los estudios realizados hasta el momento, Freund Y., et al, demostraron mediante un estudio de cohorte prospectivo en 879 pacientes hospitalizados en el servicio de urgencias, que el puntaje qSOFA resultó en una mayor precisión pronóstica para mortalidad hospitalaria comparada con los criterios de SRIS (área bajo la curva de 0.80 vs 0.65, respectivamente) (25). Estos hallazgos apoyan al uso de los criterios sepsis-3 en el contexto de urgencias.

Dentro de algunas situaciones clínicas específicas, se ha demostrado la utilidad del puntaje qSOFA. Ejemplos de ello son el estudio realizado por Piano S., et al, en el cual estudiaron prospectivamente en 259 pacientes la precisión pronóstica del qSOFA en pacientes con cirrosis y lo compararon con los criterios del SRIS. Se encontró que los criterios del qSOFA son más precisos que los del SRIS para predecir mortalidad, medido con área bajo la curva (0.73 vs 0.60, respectivamente) (26). En el contexto de países con recursos limitados, el qSOFA demostró tener una adecuada sensibilidad, especificidad y valor predictivo para mortalidad (27).

En contraste, hay múltiples estudios que, a pesar de su alta especificidad, enfatizan la baja sensibilidad del puntaje qSOFA para predecir mortalidad y, por lo tanto, limitan su utilidad como herramienta de tamizaje (28). Wang JY., et al, realizaron un estudio donde compararon el qSOFA con el puntaje MEDS para predecir mortalidad e ingreso a la UCI en pacientes con infección en el servicio de urgencias (29). Se encontró que el rendimiento predictivo del qSOFA para mortalidad es inferior al rendimiento del MEDS medido por área bajo la curva. Giamarellos-Bourboulis EJ., et al, analizaron retrospectivamente la validez de los criterios de Sepsis-3, incluyendo los criterios de qSOFA. Concluyeron que el puntaje SOFA es válido para predecir mortalidad; sin embargo, el puntaje qSOFA tiene una sensibilidad inadecuada para predecir mortalidad (sensibilidad 60.8%) (30). Williams JM., et al, realizaron un estudio retrospectivo similar en pacientes hospitalizados en el servicio de urgencias, en el cual concluyeron que el puntaje qSOFA tiene una utilidad limitada como herramienta de tamizaje debido a su baja sensibilidad, a pesar de su alta especificidad (S = 29.7%, E = 96.1%), comparado con el SRIS (31).

Churpek MM., et al, evaluaron la precisión para predecir mortalidad del puntaje qSOFA con el SRIS y los puntajes NEWS (National Early Warning Score) y MEWS (Modified Early Warning Score), los cuales han sido validados como herramienta de triage en los servicios de urgencias. Se encontró que tanto el NEWS como el MEWS tuvieron una mejor precisión (área bajo la curva de 0.77 y 0.73, respectivamente) que el puntaje qSOFA y SRIS (0.69 y 0.65, respectivamente) (32). Se encontraron resultados similares en los estudios realizados por Umemura et. al (33), y Haydar et. al (34).

Otro de los pocos estudios prospectivos que demostró un mal rendimiento del qSOFA para la predicción de mortalidad en pacientes hospitalizados en el servicio de urgencias, se encuentra el desarrollado por Askim A., et al. En este estudio compararon el puntaje qSOFA con el SRIS y sistema RETTS (Rapid Emergency Triage and Treatment System). Se encontró que el puntaje del qSOFA tuvo una sensibilidad de 32% comparado con un 55% para el RETTS y 72% para el SRIS (35).

De manera similar al análisis retrospectivo realizado para el tercer consenso internacional de la sepsis, en el contexto de pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, se comparó la capacidad predictiva para mortalidad del qSOFA, SOFA y SRIS, utilizando la base de datos original del estudio ANZICS (Australian and New Zeland Intensive Care Socitey). Se encontró que el puntaje SOFA tuvo el mayor rendimiento pronóstico y tanto el qSOFA como el SRIS tuvieron una utilidad limitada para predecir mortalidad (36).

Pocos estudios han evaluado el puntaje qSOFA en poblaciones especiales. González del Castillo J., et al, compararon de manera retrospectiva el puntaje qSOFA con la herramienta GYM y encontraron que esta última tuvo una sensibilidad mayor para predecir mortalidad en pacientes mayores infectados atendidos en el

servicio de urgencias (37). Costa RT., et al, compararon el qSOFA con los criterios del SRIS para predecir mortalidad en pacientes con cáncer y sospecha de infección ingresados a la unidad de cuidados críticos, y encontraron que el qSOFA tuvo una mayor precisión que el SRIS para predecir mortalidad (38).

También se ha evaluado el agregar biomarcadores al puntaje qSOFA para mejorar su capacidad predictiva. Ho KW., et al, evaluaron el agregar la concentración sérica del lactato al puntaje qSOFA y lo compararon con otros puntajes. Concluyeron que esta herramienta combinada tiene un rendimiento similar al puntaje SOFA y otros sistemas de puntuación (39).

A pesar de que la evidencia con respecto a la utilidad del puntaje qSOFA cada día es mayor, aún existe controversia en cuanto a su utilidad (40). Se espera que con los próximos estudios prospectivos se aclaren estas dudas (1). Por otro lado, dentro de las principales limitantes del puntaje qSOFA es que no ha sido validada en poblaciones especiales como pacientes ancianos, inmunosuprimidos y desnutridos, cuya respuesta inmunológica a la infección por lo general se encuentra alterada y sus manifestaciones clínicas suelen ser atípicas (41), (42).

La neutropenia febril es una complicación oncológica común que se presenta en un 10% de las neoplasias sólidas y más del 80% de las neoplasias hematológicas (43). Las complicaciones infecciosas son una de las principales causas de muerte en los pacientes con cáncer (44); sin embargo, a pesar de que se trata de un problema cada día más común, la identificación de un paciente con sepsis en el contexto de neutropenia febril sigue siendo difícil. Con la evidencia disponible, se ha concluido que los criterios del SRIS no son el mejor método para el diagnóstico de sepsis (45).

Dentro de las herramientas recomendadas para la predicción de mortalidad en pacientes con neutropenia febril se han validado el índice de riesgo MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) y la herramienta CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia) (46). En el 2004, de manera prospectiva, el puntaje de índice de riesgo MASCC fue validado para la estratificación de riesgo en 80 episodios de neutropenia febril. Se concluyó que el puntaje MASCC tuvo un valor predictivo positivo de 98.3% y valor predictivo negativo de 86.4% con una sensibilidad y especificidad de 95% (47). Desde entonces, el puntaje MASCC es la principal herramienta, recomendada por las guías de práctica clínica, para la estratificación de riesgo en pacientes con neutropenia febril (48)(46)(49).

Tabla 4. Criterio MASCC para definir riesgo de complicaciones de los pacientes con neutropenia febril	
Características	Puntaje
Carga de la enfermedad <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas leves • Síntomas moderados • Síntomas graves 	5 3 0
No hipotensión	5
No enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
No infección fúngica previa	4
No deshidratación	3
Presentación ambulatoria	3
Edad menor de 60 años	2

Hasta la fecha son pocos estudios los que han evaluado la utilidad del puntaje qSOFA en el contexto clínico de neutropenia febril. Kim M., et al, evaluaron retrospectivamente el rendimiento predictivo del puntaje qSOFA como herramienta de tamizaje para sepsis, mortalidad e ingreso a la UCI en pacientes con neutropenia febril el servicio de urgencias. Compraron el resultado con el índice de riesgo MASCC y los criterios de SRIS. Se encontró que el qSOFA tuvo un rendimiento pobre para predecir mortalidad comparado con el MASCC, pero mayor que el SRIS (50).

Sin embargo, aún no está claro si el sistema de puntaje qSOFA podría tener alguna utilidad en este contexto (45). Por lo tanto, el objetivo del estudio es determinar el grado de concordancia entre el puntaje qSOFA y el índice de riesgo MASCC para la predicción de mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril. De manera secundaria, se buscará evaluar el rendimiento del puntaje qSOFA para predecir mortalidad y compararlo con el del índice de riesgo MASCC.

Planteamiento del problema (pregunta de investigación).

¿Cuál es el grado de concordancia entre el puntaje qSOFA y el índice de riesgo MASCC para la predicción de mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril?

Justificación

En la última década, se observó un incremento en la incidencia de la sepsis (51). Esta tendencia se atribuyó a una mejor identificación de la sepsis, pero también a un incremento en grupos susceptibles a la misma, como pacientes inmunosuprimidos y pacientes con edad avanzada (3). Los pacientes con fiebre y neutropenia inducida por quimioterapia para el tratamiento del cáncer es cada día más común en los servicios de urgencias y los pabellones de hospital (52). Los pacientes con neoplasias hematológicas tienen un riesgo aún mayor de presentar sepsis o tener una mortalidad mayor en comparación a los pacientes con neoplasias sólidas (48).

El Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío es un hospital de tercer nivel de atención que, dentro de sus diferentes especialidades, atiende dos grupos de poblaciones en estado de inmunosupresión: pacientes receptores de trasplante renal y pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia. En los registros epidemiológicos del 2012 al 2018 se ha estimado una población adulta aproximada de 388 pacientes con neoplasias hematológicas que recibieron tratamiento con quimioterapia. Es por ello, que los pacientes en el contexto de neutropenia febril con complicaciones infecciosas es un problema común en el hospital.

Se han desarrollado diferentes herramientas (puntaje de índice de riesgo MASCC y puntaje CISNE) con la finalidad de predecir el desenlace de los pacientes con neutropenia febril y ajustar el tratamiento de manera oportuna (46). Así mismo, recientemente, la definición de sepsis fue ajustada a la evidencia retrospectiva obtenida en las últimas décadas (53). Como recomendación, el último consenso internacional para la definición de la sepsis (Sepsis-3) estableció la herramienta SOFA como parte de la definición y el puntaje qSOFA como herramienta de tamizaje para la identificación oportuna de la sepsis (1). Sin embargo, el puntaje qSOFA no ha sido validado en poblaciones especiales como los pacientes con neutropenia febril.

Los resultados del estudio permitirán determinar la utilidad de las nuevas herramientas clínicas para predecir mortalidad en el escenario de la neutropenia febril y en última instancia brindar un tratamiento más oportuno.

Hipótesis

H0: No existe concordancia entre el puntaje qSOFA y el índice de riesgo MASCC para la predicción de mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril.

H1: Existe concordancia entre el puntaje qSOFA y el índice de riesgo MASCC para la predicción de mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril

Objetivos

Objetivo Principal.

Determinar el grado de concordancia entre el puntaje qSOFA y el índice de riesgo MASCC para la predicción de mortalidad en pacientes con neoplasias hematológicas y neutropenia febril.

Objetivos secundarios.

- Evaluar la precisión del puntaje qSOFA para predecir mortalidad con la estimación de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de verosimilitud.
- Evaluar la precisión del puntaje de índice de riesgo MASCC con la estimación de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de verosimilitud.
- Evaluar la precisión del puntaje qSOFA para predecir bacteremia (hemocultivo positivo) con la estimación de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de verosimilitud.

Material y Métodos

Diseño del estudio.

El estudio se realizará en dos partes: inicialmente, se realizará un estudio de concordancia para evaluar el grado de variabilidad inter-instrumento entre el puntaje qSOFA y el puntaje de índice de riesgo MASCC. Finalmente, se realizará un estudio de precisión diagnóstica para evaluar la sensibilidad, especificidad, valores predictivos negativos y positivos, así como coeficientes de verosimilitud del puntaje qSOFA para predecir mortalidad.

Universo del estudio.

Pacientes con neutropenia febril inducida por quimioterapia para tratamiento de neoplasia hematológica.

Población del estudio.

Pacientes con neutropenia febril inducida por quimioterapia para tratamiento de neoplasia hematológica atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad Bajío en el periodo del 2010 al 2018.

Tamaño de la muestra.

Se determinó un tamaño mínimo de muestra de 60 observaciones pareadas entre las dos escalas a evaluar (54). Se consideró un valor teórico de Kappa igual a 1, una confianza estadística de 0.95 y una potencia de 0.88.

Tipo de muestreo.

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

Criterios de selección

Criterios de inclusión.

- Episodios de pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neutropenia grave y fiebre
- Episodios de pacientes con neoplasias hematológicas que hayan recibido tratamiento con quimioterapia en los últimos 30 días.

Criterios de exclusión.

- Episodios de pacientes que en los 15 días previos al desarrollo de neutropenia grave y fiebre hayan presentado algún otro proceso infeccioso documentado.
- Episodios de pacientes que no hayan recibido quimioterapia en los últimos 30 días
- Episodios de pacientes cuya neoplasia hematológica sea una gamapatía monoclonal.

Criterios de eliminación

- Episodios de pacientes con expediente electrónico incompleto para evaluar las variables a estudiar.
- Episodios de pacientes en los que se haya descartado una neoplasia hematológica.

VARIABLES DEL ESTUDIO

- Puntaje qSOFA: variable cualitativa, categórica, dicotómica.
 - Positivo: ≥ 2 puntos
 - Negativo: < 2 puntos

Criterios del puntaje qSOFA (Quick SOFA)	
Frecuencia respiratoria \geq 22/min	1 punto
Estado mental alterado	1 punto
Presión sistólica \leq 100 mmHg	1 punto
Total	3 puntos

- Puntaje de índice de riesgo MASCC: variable cualitativa, categórica, dicotómica.
 - Alto riesgo: < 21 puntos.
 - Bajo riesgo: ≥ 21 puntos.

Criterios del puntaje de índice de riesgo MASCC	
Carga de la enfermedad: <ul style="list-style-type: none"> • Asintomática o síntomas leves. • Síntomas moderados. • Síntomas graves. 	5 puntos 3 puntos 0 puntos
No hipotensión.	5 puntos
No enfermedad pulmonar obstructiva crónica.	4 puntos
Neoplasia hematológica o sólida sin infección fúngica previa.	4 puntos
No deshidratación que requiera de líquidos parenterales.	3 puntos
Estado ambulatorio previo.	3 puntos
Edad menor de 60 años.	2 puntos
Total	26 puntos

- Mortalidad: variable cualitativa, categórica y dicotómica.
 - Positivo: hoja de egreso por defunción durante la hospitalización.
 - Negativo: hoja de egreso por otro motivo durante la hospitalización.
- Fiebre: Temperatura mayor a 38.0°C reportada en el expediente electrónico por el personal médico.
- Neutropenia grave: Conteo absoluto de neutrófilos menor a 500/uL reportados en el expediente electrónico o en los registros de laboratorio.
- Neutropenia grave y fiebre: El conjunto de las dos variables previas reportadas en el expediente electrónico.
- Episodio: Cada admisión al hospital por cuadro de neutropenia grave y fiebre fue definida como un episodio.
- Neoplasia hematológica: Episodio con diagnóstico documentado en el expediente electrónico de: leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin y subtipos, linfoma de Hodgkin y subtipos.

Procedimiento general

- Los datos clínicos serán recabados del sistema electrónico Clinic utilizado en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. Los datos de laboratorio serán recabados del sistema electrónico Clinico o del sistema electrónico de laboratorio Modulab.
- La información se almacenará en una base de datos realizada en hoja de cálculo Microsoft Excel 2016.
- Las variables a recabar consistirán en género, edad, diagnóstico hematológico, fecha de ingreso, quimioterapia recibida, presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura, estado mental, estado general, comorbilidades previas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica previa, administración de líquidos intravenosos equivalente a 30 mL/Kg/h como reanimación inicial, inicio de la fiebre (ambulatorio o intrahospitalario), sitio de infección, aislamiento microbiológico, hemocultivos positivos.
- Con el programa estadístico SPSS 25 para Windows se realizará estadística descriptiva para conocer la distribución de las variables.
- Las variables cualitativas se reportarán como frecuencia y porcentaje; las variables cuantitativas se reportarán como media y desviación estándar.
- Se calculará el puntaje qSOFA y MASCC con las variables obtenidas a cada episodio que cumpla con los criterios de inclusión.
- Se calculará el coeficiente Kappa para determinar el grado de concordancia entre las dos herramientas.
- Se calculará la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y coeficientes de verosimilitud para cada herramienta para predecir mortalidad y hemocultivos positivos.

Aspectos éticos

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N°17 en:

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

El estudio no viola ninguna de las normas de la investigación clínica en humanos y se basa en el artículo 100 de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.

El estudio presentará al Comité de Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío para su aprobación.

Por lo cual se realiza carta de confidencial para salvaguardar la privacidad de los sujetos que participan en la investigación, así como para conservar los resultados de la investigación (Anexo 1).

Resultados

Población de estudio

Se evaluaron 439 expedientes con diagnóstico de neoplasia hematológica en el periodo del 2010 al 2018. De estos se excluyeron 288 (65%) por tener información incompleta o diagnóstico erróneo. De los 155 expedientes que se incluyeron, se obtuvo un total de 224 episodios con neutropenia febril y diagnóstico de neoplasia hematológica.

Las características de la muestra se muestran en la tabla 5. La edad promedio fue de $37,6 \pm 17,9$ años y 45,1% fueron hombres. La mayoría de los episodios tuvieron leucemia linfoblástica aguda ($n = 63,4\%$). El sitio más común de infección fue desconocido ($n = 37,9\%$), seguido de las infecciones respiratorias ($n = 18,3\%$) y bacteremias ($n = 17,9\%$). No hubo significancia estadística entre el sitio de infección.

De los 244 episodios de neutropenia febril con neoplasia hematológica sobrevivieron 171 casos (76,3%) y la mortalidad global fue de 53 casos (23,7%).

Se encontraron 45 episodios (17,9%) con hemocultivos positivos. El aislamiento más frecuente fue de *Escherichia coli* en 28 episodios (51,1%), seguido de *Klebsiella pneumoniae* en 4 episodios (8,9%), *Candida albicans* en 3 episodios (6,7%), *Pseudomonas aeruginosa* en 2 episodios (4,4%), *Staphylococcus coagulasa negativa* en 4 episodios (8,9%), *Streptococcus pneumoniae* en 3 episodios (6,7%), *Streptococcus viridans* en 2 episodios (4,4%), *Staphylococcus aureus* en 2 episodios (4,4%) y especies de *Enterococcus* en 2 episodios (4,4%).

Un total de 118 pacientes (48,36%) tuvieron un punto o mayor en el puntaje qSOFA. Sin embargo, sólo un total de 33 pacientes (14,7%) cumplieron los criterios para qSOFA positivo al momento de la presentación de la neutropenia febril. Mientras que 116 pacientes (73,2%) cumplieron criterios para un puntaje MASCC de alto riesgo.

Tabla 5. Características basales de la muestra y desenlaces				
Variables	Grupo total (N=224)	Superviviente (N=171)	No superviviente (N=53)	Valor de P
Edad (años)	37,61 ± 17,88	35,94 ± 17,33	43,00 ± 18,72	0,01
Hombres (%)	101 (45,1%)	76 (33,9%)	25 (11,2%)	0,728
Mujeres (%)	123 (54,9%)	95 (42,4%)	28 (12,5%)	0,121
qSOFA	33 (14,7%)	14 (6,3%)	19 (8,5%)	0,00
MASCC	164 (73,2%)	116 (51,8%)	48 (21,4%)	0,00
Tipo de neoplasia hematológica				
Leucemia mieloide aguda	69 (30,8%)	51 (23,6%)	16 (7,3%)	0,03
Leucemia linfoblástica aguda	142 (63,4%)	107 (47,8%)	35 (15,7%)	0,03
Linfoma no Hodgkin	11 (4,9%)	9 (4,0%)	2 (0,9%)	0,03
Linfoma de Hodgkin	2 (0,9%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)	0,03
Sitio de infección				
Respiratorio	41 (18,30%)	30 (13,4%)	11 (4,9%)	0,59
Gastrointestinal	29 (12,9%)	19 (8,5%)	10 (4,50%)	0,59
Urinario	7 (3,1%)	6 (2,7%)	1 (0,4%)	0,59
Tejidos blandos	20 (8,9%)	14 (6,3%)	6 (2,7%)	0,59
Bacteremia	40 (17,9%)	31 (13,8%)	9 (4,0%)	0,59
SNC	2 (0,82%)	2 (0,82%)	0 (0,00%)	0,59
Desconocido	85 (37,9%)	69 (30,8%)	16 (7,1%)	0,59

Grado de concordancia entre el qSOFA y puntaje MASCC

Los resultados se muestran en la tabla 6 y 7. El total de pacientes con un puntaje MASCC de bajo riesgo (> 20 puntos) que fueron negativos al puntaje qSOFA fue de 59 (26,3%). Por otro lado, el total de pacientes con un puntaje MASCC de alto riesgo (< 20 puntos) que cumplió con los criterios del puntaje qSOFA (> 1 punto) fue de 32 pacientes (14,3%).

El coeficiente kappa de Cohen calculado para evaluar el grado de concordancia entre el puntaje qSOFA y MASCC fue de 0,10 ($p < 0,05$).

Tabla 6. Tabla cruzada qSOFA * MASCC

		MASCC		Total	
		Bajo riesgo	Alto riesgo		
qSOFA	Negativo	Recuento	59	132	191
		% del total	26,3%	58,9%	85,3%
	Positivo	Recuento	1	32	33
		% del total	0,4%	14,3%	14,7%
Total	Recuento	60	164	224	
	% del total	26,8%	73,2%	100,0%	

Tabla 7. Grado de concordancia

		Valor	Error estándar asintótico ^a	T aproximada ^b	Significación aproximada
Medida de acuerdo	Kappa	,105	,024	3,337	,001
N de casos válidos		224			

a. No se presupone la hipótesis nula.

b. Utilización del error estándar asintótico que presupone la hipótesis nula.

Precisión del puntaje qSOFA y puntaje MASCC para predecir mortalidad

- **Fórmulas:**
- $Sensibilidad = Verdadero\ positivo / (verdadero\ positivo + falso\ negativo)$
- $Especificidad = Verdadero\ negativo / (verdadero\ negativo + falso\ positivo)$
- $Valor\ predictivo\ positivo = Verdadero\ positivo / (verdadero\ positivo + falso\ positivo)$
- $Valor\ predictivo\ negativo = Verdadero\ negativo / (verdadero\ negativo + falso\ negativo)$
- $Coefficiente\ de\ verosimilitud\ positivo = Sensibilidad / (1 - Especificidad)$
- $Coefficiente\ de\ verosimilitud\ negativo = (1 - Sensibilidad) / Especificidad$

En la tabla 8 se muestra la tabla cruzada para qSOFA y mortalidad. El puntaje qSOFA tuvo las siguientes características: sensibilidad 35,85%, especificidad 91,81%, valor predictivo positivo 57,58%, valor predictivo negativo 82,20%, coeficiente de verosimilitud positivo 4,37 y coeficiente de verosimilitud negativo 0,70.

Tabla 8. Tabla cruzada qSOFA*Desenlace

			Desenlace		Total
			Vivo	Muerto	
qSOFA	Negativo	Recuento	157	34	191
		% del total	70,1%	15,2%	85,3%
	Positivo	Recuento	14	19	33
		% del total	6,3%	8,5%	14,7%
Total	Recuento		171	53	224
	% del total		76,3%	23,7%	100,0%

En la tabla 9 se muestra la tabla cruzada para el puntaje MASCC y mortalidad. El puntaje MASCC tuvo las siguientes características: sensibilidad 90,56%, especificidad 32,16%, valor predictivo positivo 29,27%, valor predictivo negativo 91,66%, coeficiente de verosimilitud positivo 1,34 y coeficiente de verosimilitud negativo 0,30.

Tabla 9. Tabla cruzada MASCC * Desenlace

			Desenlace		Total
			Vivo	Muerto	
MASCC	Bajo riesgo	Recuento	55	5	60
		Recuento esperado	45,8	14,2	60,0
		% del total	24,6%	2,2%	26,8%
	Alto riesgo	Recuento	116	48	164
		Recuento esperado	125,2	38,8	164,0
		% del total	51,8%	21,4%	73,2%
Total	Recuento		171	53	224
	Recuento esperado		171,0	53,0	224,0
	% del total		76,3%	23,7%	100,0%

En la tabla 10 se muestra un resumen de las características de ambas pruebas. El puntaje MASCC tuvo una mayor sensibilidad en comparación con el qSOFA para predecir mortalidad. Sin embargo, el puntaje qSOFA tuvo una mayor especificidad y coeficientes de verosimilitud positivo en comparación con el puntaje MASCC.

Prueba	Sens	Esp	VPP	VPN	CVP	CVN
qSOFA	35,85	91,81	57,58	82,20	4,37	0,70
MASCC	90,56	32,16	29,27	91,66	1,34	0,30

Precisión del puntaje qSOFA y puntaje MASCC para predecir bacteremia.

En la tabla 11 se muestra la tabla cruzada para qSOFA y bacteremia. El puntaje qSOFA tuvo las siguientes características: sensibilidad 17,77%, especificidad 86,03%, valor predictivo positivo 24,24%, valor predictivo negativo 80,62%, coeficiente de verosimilitud positivo 1,27 y coeficiente de verosimilitud negativo 0,95.

Tabla 11. Tabla cruzada qSOFA * Bacteremia

			Bacteremia		Total
			Negativo	Positivo	
qSOFA	Negativo	Recuento	154	37	191
		% del total	68,8%	16,5%	85,3%
	Positivo	Recuento	25	8	33
		% del total	11,2%	3,6%	14,7%
Total	Recuento	179	45	224	
	% del total	79,9%	20,1%	100,0%	

En la tabla 12 se muestra la tabla cruzada para MASCC y bacteremia. El puntaje MASCC tuvo las siguientes características: sensibilidad 84,44%, especificidad 29,61%, valor predictivo positivo 23,17%, valor predictivo negativo 88,33%, coeficiente de verosimilitud positivo 1,19 y coeficiente de verosimilitud negativo 0,52.

Tabla 12. Tabla cruzada MASCC * Hemocultivo

			Hemocultivo		Total
			Negativo	Positivo	
MASCC	Bajo riesgo	Recuento	53	7	60
		% del total	23,7%	3,1%	26,8%
	Alto riesgo	Recuento	126	38	164
		% del total	56,3%	17,0%	73,2%
Total	Recuento		179	45	224
	% del total		79,9%	20,1%	100,0%

En la tabla 13 se resumen las características de las pruebas para predecir bacteremia. Se observa que el puntaje MASCC tiene mayor sensibilidad. Sin embargo, en ambos casos los coeficientes de verosimilitud y la especificidad son bajos.

Tabla 10. Características del qSOFA y MASCC para predecir mortalidad						
Prueba	Sens	Esp	VPP	VPN	CVP	CVN
qSOFA	17,77	86,03	24,24	80,62	1,27	0,95
MASCC	84,44	29,69	23,17	88,33	1,19	0,52

Discusión

La fuerza de trabajo internacional recomendó utilizar el puntaje qSOFA (dos puntos o mayor) en pacientes con sospecha de infección hospitalizados como herramienta de tamizaje para disfunción orgánica con la finalidad de diagnosticar y tratar de manera oportuna la sepsis (1). Por otro lado, el puntaje MASCC es la herramienta recomendada por las guías de práctica clínica para la estratificación de riesgo en pacientes con neutropenia febril (47,48). Sin embargo, se encontró que el grado de correlación entre estas dos herramientas clínicas de tamizaje es pobre.

Hasta la fecha no existen estudios que evalúen el grado de concordancia entre la escala qSOFA y otras herramientas de tamizaje para sepsis o mortalidad. Sin embargo, la mayoría de los múltiples estudios que han evaluado la escala qSOFA como herramienta de tamizaje han encontrado una utilidad limitada debido a su baja sensibilidad (28). En este estudio se observaron resultados similares en cuanto a la utilidad del qSOFA como herramienta de tamizaje en el contexto de neutropenia febril debido a que obtuvo una sensibilidad de 35,85%.

En contraste, el puntaje MASCC tuvo una sensibilidad de 90,56% para predecir mortalidad. Por lo que, en comparación con la escala qSOFA podría tener una mayor utilidad como herramienta de tamizaje. Este resultado es similar a los estudios en los que fue validado el puntaje MASCC (47).

Por otro lado, destaca el alto porcentaje de especificidad que se encontró con el puntaje qSOFA; así como su alto valor en su coeficiente de verosimilitud positivo en comparación con el puntaje MASCC. Lo cual tendría una mayor utilidad clínica cuando el puntaje es positivo; sin embargo, su ausencia no descartaría a un paciente de alto riesgo. Estos resultados son consistentes con los estudios en los que se comparó al qSOFA con los criterios del SRIS (25).

La principal ventaja del puntaje qSOFA radica en su simplicidad y su alta especificidad para predecir mortalidad en un paciente con neutropenia febril. Sin embargo, cabe destacar que, debido a su baja sensibilidad, esta herramienta en comparación con la escala MASCC tiene una utilidad limitada para identificar a los pacientes potencialmente complicados. Finalmente, ambas escalas tienen su principal limitante en que son medidas en un solo punto de la evolución del paciente y la evolución de los pacientes con neutropenia febril es dinámica con amplias variaciones en sus constantes vitales o carga de la enfermedad de un momento a otro, por lo que se requerirá comparar con otras herramientas que tienen una medición secuencial como la recientemente validada escala CISNE (55).

Las limitaciones de este estudio fueron las siguientes: los puntajes fueron calculados de manera retrospectiva utilizando los datos obtenidos en los expedientes electrónicos, que a su vez fueron recabados en el departamento de urgencias o durante la hospitalización. Como se mencionó previamente, un análisis de los cambios en las constantes de manera seriada podría haber proporcionado mayor información debido a que el proceso infeccioso podría estar en etapas iniciales con manifestaciones clínicas leves. Debido a que este estudio fue realizado en un solo centro y con una muestra pequeña, la generalización de los resultados obtenidos es limitada.

Conclusión

Encontramos que el grado de correlación entre el puntaje qSOFA y la escala MASCC es pobre. A pesar de su alta especificidad y debido a su baja sensibilidad, el puntaje qSOFA tiene una utilidad limitada como herramienta de tamizaje para predecir mortalidad o bacteremia en el contexto de neutropenia febril. Su rendimiento diagnóstico fue inferior al puntaje MASCC. Estos resultados sugieren que el puntaje qSOFA no debe sustituir a otras escalas validadas para predecir el desenlace de los pacientes con neutropenia febril.

Referencias.

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):801–10.
2. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin* [Internet]. 2009;25(1):83–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2008.12.003>
3. Scott MC. Defining and Diagnosing Sepsis. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2017;35(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2016.08.002>
4. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med* [Internet]. 2013;41(5):1167–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23442987>
5. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of. Vol. 193, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2016. 259-272 p.
6. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009-2014. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;318(13):1241–9.
7. Carrillo-Esper R, Carrillo-Córdova JR, Carrillo-Córdova LD. Estudio epidemiológico de la sepsis en unidades de terapia intensiva mexicanas. *Cir Cir.* 2009;77(4):301–8.
8. Article O. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock — A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;376(23):2223–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1701380>
9. Bone B, Balk R, Cerra F, Dellinger R, Fein A, Knaus W, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992;101(6):1644–55.
10. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29(4):530–8.
11. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;34(1):17–60.
12. Rhee C, Klompas M. New Sepsis and Septic Shock Definitions: Clinical

- Implications and Controversies. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2017;31(3):397–413. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2017.05.001>
13. Vincent JL, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. *Crit Care* [Internet]. 2016;20(1):1–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1389-z>
 14. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J Am Med Assoc*. 2016;315(8):762–74.
 15. Simpson SQ. New sepsis criteria A change we should not make. *Chest* [Internet]. 2016;149(5):1117–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.653>
 16. Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis*. 2017;9(4):943–5.
 17. Chen YX, Wang JY, Guo S Bin. Use of CRB-65 and quick Sepsis-related Organ Failure Assessment to predict site of care and mortality in pneumonia patients in the emergency department: A retrospective study. *Crit Care* [Internet]. 2016;20(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1351-0>
 18. Ranzani OT, Prina E, Menéndez R, Ceccato A, Cilloniz C, Méndez R, et al. New sepsis definition (Sepsis-3) and community-acquired pneumonia mortality a validation and clinical decision-making study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1287–97.
 19. Müller M, Guignard V, Schefold JC, Leichtle AB, Exadaktylos AK, Pfortmueller CA. Utility of quick sepsis-related organ failure assessment (qSOFA) to predict outcome in patients with pneumonia. *PLoS One*. 2017;12(12):1–13.
 20. Finkelsztejn EJ, Jones DS, Ma KC, Pabón MA, Delgado T, Nakahira K, et al. Comparison of qSOFA and SIRS for predicting adverse outcomes of patients with suspicion of sepsis outside the intensive care unit. *Crit Care*. 2017;21(1):1–10.
 21. Singer AJ, Ng J, Thode HC, Spiegel R, Weingart S. Quick SOFA Scores Predict Mortality in Adult Emergency Department Patients With and Without Suspected Infection. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2017;69(4):475–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.10.007>
 22. April MD, Aguirre J, Tannenbaum LI, Moore T, Pingree A, Thaxton RE, et al. Sepsis Clinical Criteria in Emergency Department Patients Admitted to an Intensive Care Unit: An External Validation Study of Quick Sequential Organ Failure Assessment. *J Emerg Med* [Internet]. 2017;52(5):622–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2016.10.012>

23. Donnelly JP, Safford MM, Shapiro NI, Baddley JW, Wang HE. Application of the Third International Consensus Definitions for Sepsis (Sepsis-3) Classification: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017;17(6):661–70. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30117-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30117-2)
24. Park HK, Kim WY, Kim MC, Jung W, Ko BS. Quick sequential organ failure assessment compared to systemic inflammatory response syndrome for predicting sepsis in emergency department. *J Crit Care* [Internet]. 2017;42:12–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.06.020>
25. Freund Y, Lemachatti N, Krastinova E, Van Laer M, Claessens YE, Avondo A, et al. Prognostic accuracy of sepsis-3 criteria for in-hospital mortality among patients with suspected infection presenting to the emergency department. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017;317(3):301–8.
26. Piano S, Bartoletti M, Tonon M, Baldassarre M, Chies G, Romano A, et al. Assessment of Sepsis-3 criteria and quick SOFA in patients with cirrhosis and bacterial infections. *Gut* [Internet]. 2017;(1):gutjnl-2017-314324. Available from: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2017-314324>
27. Huson MAM, Kalkman R, Grobusch MP, van der Poll T. Predictive value of the qSOFA score in patients with suspected infection in a resource limited setting in Gabon. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2017;15:76–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2016.10.014>
28. Henning DJ, Puskarich MA, Self WH, Howell MD, Donnino MW, Yealy DM, et al. An Emergency Department Validation of the SEP-3 Sepsis and Septic Shock Definitions and Comparison With 1992 Consensus Definitions. *Ann Emerg Med* [Internet]. 2017;70(4):544–552.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.01.008>
29. Wang JY, Chen YX, Guo S Bin, Mei X, Yang P. Predictive performance of quick Sepsis-related Organ Failure Assessment for mortality and ICU admission in patients with infection at the ED. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2016;34(9):1788–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2016.06.015>
30. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris I, Lada M, Routsis C, Sinapidis D, et al. Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2017;23(2):104–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2016.11.003>
31. Williams JM, Greenslade JH, McKenzie J V., Chu K, Brown AFT, Lipman J. Systemic Inflammatory Response Syndrome, Quick Sequential Organ Function Assessment, and Organ Dysfunction: Insights From a Prospective Database of ED Patients With Infection. *Chest* [Internet]. 2017;151(3):586–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.057>

32. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. qSOFA, SIRS, and Early Warning Scores for Detecting Clinical Deterioration in Infected Patients Outside the ICU. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016;1–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27649072>
33. Umemura Y, Ogura H, Gando S, Kushimoto S, Saitoh D, Mayumi T, et al. Assessment of mortality by qSOFA in patients with sepsis outside ICU: A post hoc subgroup analysis by the Japanese Association for Acute Medicine Sepsis Registry Study Group. *J Infect Chemother* [Internet]. 2017;23(11):757–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2017.07.005>
34. Haydar S, Spanier M, Weems P, Wood S, Strout T. Comparison of QSOFA score and SIRS criteria as screening mechanisms for emergency department sepsis. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2017;35(11):1730–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.07.001>
35. Askim Å, Moser F, Gustad LT, Stene H, Gundersen M, Åsvold BO, et al. Poor performance of quick-SOFA (qSOFA) score in predicting severe sepsis and mortality - a prospective study of patients admitted with infection to the emergency department. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):1–9.
36. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, et al. Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(3):290–300.
37. González del Castillo J, Julian-Jiménez A, González-Martínez F, Álvarez-Manzanares J, Piñera P, Navarro-Bustos C, et al. Prognostic accuracy of SIRS criteria, qSOFA score and GYM score for 30-day-mortality in older non-severely dependent infected patients attended in the emergency department. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(12):2361–9.
38. Costa RT, Nassar AP, Caruso P. Accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS scores for mortality in cancer patients admitted to intensive care unit with suspected infection. *J Crit Care* [Internet]. 2018; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883944117312029>
39. Ho KM, Lan NSH. Combining quick Sequential Organ Failure Assessment with plasma lactate concentration is comparable to standard Sequential Organ Failure Assessment score in predicting mortality of patients with and without suspected infection. *J Crit Care* [Internet]. 2017;38:1–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.10.005>
40. Franchini S, Duca A. qSOFA should replace SIRS as the screening tool for sepsis. *Crit Care* [Internet]. 2016;20(1):4–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1562-4>
41. Peterson LKN, Chase K. Pitfalls in the Treatment of Sepsis. *Emerg Med Clin*

- North Am [Internet]. 2017;35(1):185–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2016.09.008>
42. Gonzalez Del Castillo J, Clemente C, Candel FJ, Martin-Sanchez FJ. New sepsis criteria: do they replace or complement what is known in the approach to the infectious patient? *Rev Esp Quimioter*. 2017;30 Suppl 1:48–51.
 43. Bergstrom C, Nagalla S, Gupta A. Management of Patients With Febrile Neutropenia. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2018;5–6. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamainternmed.2017.8386>
 44. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, Aguilar M, Carmona A, Cassinello J, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2017;35(7):451–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.005>
 45. Velasco Montes J, González Díez S. Are the systemic inflammatory response syndrome valid in the assessment of febrile neutropenia? *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. 2017;(xx):2017. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2017.09.004>
 46. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;JCO.2017.77.621. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.77.6211>
 47. Uys A, Rapoport B, Anderson R. Febrile neutropenia: a prospective study to validate the Multinational Association of Supportive Care of Cancer (MASCC) risk-index score. *Support Care Cancer* [Internet]. 2004;12(8):555–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197637%5Cnhttp://link.springer.com/10.1007/s00520-004-0614-5>
 48. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, 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. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4).
 49. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(Supplement 5):v111–8.
 50. Kim M, Ahn S, Kim WY, Sohn CH, Seo DW, Lee YS, et al. Predictive performance of the quick Sequential Organ Failure Assessment score as a screening tool for sepsis, mortality, and intensive care unit admission in patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer* [Internet]. 2017;25(5):1557–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-016->

3567-6

51. Mellhammar L, Wullt S, Lindberg Å, Lanbeck P, Christensson B, Linder A. Sepsis Incidence: A Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2016;3(4):ofw207. Available from: <https://academic.oup.com/ofid/article-lookup/doi/10.1093/ofid/ofw207>
52. Knight T, Ahn S, Rice TW, Cooksley T. Acute Oncology Care: A narrative review of the acute management of neutropenic sepsis and immune-related toxicities of checkpoint inhibitors. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2017;45:59–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2017.09.025>
53. Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Bennett V, Board J, et al. Potential Impact of the 2016 Consensus Definitions of Sepsis and Septic Shock on Future Sepsis Research. *Ann Emerg Med*. 2017;70(4):553–561.e1.
54. Ando Y, Hamasaki T. Practical issues and lessons learned from multi-regional clinical trials via case examples: a Japanese perspective. *Pharm Stat* [Internet]. 2006;5(June 2009):273–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19499510>
55. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P. CISNE or MASCC, which predictor is really the weakest in febrile neutropenia? *Eur J Intern Med* [Internet]. 2017;(November):0–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2017.11.009>

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Los que suscribimos, manifestamos nuestro compromiso de no utilizar con ningún fin los datos personales o cualquier información a terceros que revele la identidad de los casos tratados en este proyecto.

En el caso de posibles publicaciones con fines académicos, estas se podrán realizar previa autorización escrita del comité de investigación y el comité de ética del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

Asimismo, asumimos la responsabilidad de enterar a todas las personas que estarán relacionados con el proceso antes mencionado, de los compromisos, responsabilidades y alcances contenidos en esta carta, a fin de garantizar la confidencialidad aquí comprometida.

Dr. Jesús Ignacio Flores Franco

Dra. Liz Jovanna Martínez Navarro

**Comité de Ética en Investigación del
HRAEB**

León, Gto. a 20 de Marzo del 2017