

Artículo original

Morbimortalidad en pacientes con neutropenia febril del Hospital Nacional, 2017-2019

Morbidity and mortality in patients with febrile neutropenia from the Hospital Nacional, 2017-2019

Raúl Emilio Real Delor¹ 

José Carlos Dávalos Ortiz¹ 

¹Universidad Nacional de Itapúa, Paraguay, Facultad de Medicina, Postgrado en Medicina Interna. Encarnación, Paraguay.

RESUMEN

Introducción: la neutropenia es una situación de riesgo de infecciones que puede generar elevada morbimortalidad. La fiebre es un marcador de riesgo de complicaciones.

Objetivo: determinar la relación de la fiebre con la morbimortalidad y la duración de la internación en pacientes con neutropenia.

Autor correspondiente:

Dr. Raúl Emilio Real Delor. Universidad Nacional de Itapúa, Paraguay, Facultad de Medicina, Postgrado en Medicina Interna. Encarnación, Paraguay.

Correo electrónico: raulemilioreal@gmail.com

Artículo recibido: 22 abril 2020

Artículo aprobado: 12 mayo 2020

10.18004/rdn2020.0012.01.055-070



Metodología: diseño observacional, retrospectivo, realizado en pacientes adultos con neutropenia internados en el Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay) entre 2017 y 2019. Se conformaron dos cohortes: una con neutropénicos con fiebre y otra sin fiebre. La variable independiente fue la fiebre y las dependientes fueron la morbimortalidad, los días de internación y las complicaciones nosocomiales. Todos los pacientes fueron tratados con los protocolos vigentes. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Nacional de Itapúa.

Resultados: ingresaron al estudio 169 sujetos con neutropenia, con edad media 44 ± 20 años, siendo 51,4 % del sexo femenino. La cohorte con fiebre se constituyó con 76 sujetos, tuvo una media de internación de 20 ± 10 días y mortalidad 30,9 %. La cohorte sin fiebre se conformó con 96 sujetos, tuvo una media de internación de 15 ± 10 días y mortalidad 10,7 %.

Conclusiones: la fiebre en los pacientes con neutropenia se asocia a mayor mortalidad, complicaciones nosocomiales y estancia hospitalaria.

Palabras clave: neutropenia, neutropenia febril, mortalidad, hospitalización

ABSTRACT

Introduction: neutropenia is a situation with risk of infections that can generate high morbidity and mortality. Fever is a risk factor for complications.

Objective: to determine the relation of fever with morbidity and mortality, and length of hospitalization in patients with neutropenia.

Methodology: observational, retrospective design, carried out on adult patients with neutropenia hospitalized at the Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay) between 2017 and 2019. Two cohorts were formed: one with neutropenic patients with fever and the other without fever. The independent variable was fever and the dependent variables were morbidity and mortality, hospitalization days, and nosocomial complications. All patients were treated with current protocols. The study had the approval of the Comité de Ética of the Universidad Nacional de Itapúa.

Results: 169 subjects with neutropenia entered the study, with a mean age of 44 ± 20 years, being 51,4 % female. The fever cohort was made up of 76 subjects, with a mean hospitalization of 20 ± 10 days and mortality of 30,9 %. The fever-free cohort was made up of 96 subjects, had a mean hospitalization of 15 ± 10 days and mortality of 10,7 %.

Conclusions: fever in patients with neutropenia is associated with higher mortality, nosocomial complications and hospital stay.

Key words: neutropenia, febrile neutropenia, mortality, hospitalization

INTRODUCCIÓN

La pancitopenia es una importante entidad clínico-hematológica encontrada en la práctica clínica diaria. Pueden ser ocasionada por un gran número de procesos patológicos que pueden involucrar ya sea en forma primaria o secundaria a la médula ósea (aplasia, mielodisplasia, mieloptosis, hematopoyesis ineficaz) o ser debida a un aumento de su destrucción celular a través de un sistema retículo endotelial hipertrofiado⁽¹⁻³⁾.

La fiebre en individuos sanos no necesariamente indica una enfermedad grave, pero en los pacientes con neutropenia puede anunciar la gestación de un proceso infeccioso que pudiere ser causa de morbimortalidad en pacientes oncohematológicos. Los sujetos con más riesgo de desarrollar neutropenia febril incluyen aquellos que padecen algún tipo de cáncer hematológico en tratamiento quimioterápico, aquellos con infecciones inmunosupresoras (VIH) o individuos con otros estados de inmunodeficiencia, ya sean congénitos o adquiridos⁽⁴⁾. La severidad de la neutropenia, la fiebre y las patologías subyacentes determinan la evolución y el pronóstico de estos pacientes. Por ello es imperativo identificar la etiopatogenia en estos casos e implementar oportunamente el tratamiento apropiado⁽⁵⁾.

La neutropenia febril se define como un recuento absoluto de neutrófilos menor a 1.500 células/ μ L, en un paciente donde se constata una temperatura oral superior a 38° C por más de 1 hora. Se considera neutropenia grave al recuento <500 cél/uL, moderada entre 500 - 1.000 cél/uL y leve entre 1.000 - 1.500 cél/uL⁽⁶⁻⁹⁾.

En estos pacientes son muy frecuentes las infecciones por bacterias, hongos y más raramente por virus, siendo los primeros los agentes etiológicos más frecuentemente involucrados en las fases iniciales de la neutropenia febril. Es común aislar en ellos tanto bacilos gram negativos como cocos gram positivos. Por otro lado, los hongos son infrecuentes como agentes de infección primaria, salvo *Candida* sp.⁽¹⁰⁾.

La mitad de estos pacientes neutropénicos tiene una infección establecida u oculta, razón por la cual desde los años 60 se estableció la terapia empírica con antimicrobianos de amplio espectro. Con esta antibioticoterapia se ha logrado disminuir la mortalidad entre 7 y 39 %, según diferentes series en adultos y entre 0,6 a 7,5 % en niños. Pero a pesar de esta mejoría, la mortalidad sigue siendo elevada, dependiendo de múltiples factores^(11,12). El retraso en el inicio del tratamiento antibiótico se relaciona con una mortalidad de hasta 70 %^(12,13). Si no se produjeron infecciones, complicaciones o se superaron las mismas, el tiempo promedio de recuperación de los neutrófilos en las leucosis oscila entre 18 y 22 días, dependiendo de la enfermedad de base y el tipo de quimioterápicos⁽¹⁴⁾.

Se han propuesto diferentes modelos para predecir el riesgo de complicaciones en pacientes con neutropenia febril: la escala de Talcott⁽¹⁵⁾, la de la Asociación Multinacional para Cuidados Asistenciales en Cáncer (MASCC, por sus siglas en inglés)⁽¹⁶⁾ y *Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia* (CISNE)⁽¹⁷⁾. Cada una difiere en el enfoque clínico y tienen variada sensibilidad y especificidad para predecir la morbimortalidad.

A nivel nacional existen escasas investigaciones que ahonden sobre los pacientes con neutropenia febril. Un estudio sobre pacientes neutropénicos informó una mortalidad global de 17,1 % pero no discriminó otros eventos adversos ni tomó en cuenta la gravedad de los afectados⁽¹⁸⁾.

Los objetivos del estudio fueron determinar los desenlaces en pacientes neutropénicos con y sin fiebre (mortalidad, estancia hospitalaria y complicaciones nosocomiales) de pacientes adultos internados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional, Itauguá-Paraguay, entre los años 2017 y 2019. Además, describir las características sociodemográficas y las características clínicas de los pacientes con neutropenia.

METODOLOGÍA

Se aplicó un diseño observacional de cohortes, temporalmente retrospectivo, en pacientes varones y mujeres, adultos, con diagnóstico laboratorial de neutropenia (<1.500 neutrófilos/uL) al momento del ingreso, hospitalizados en el Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional (Itauguá, Paraguay) entre los años 2017 y 2019. La cohorte 1 se constituyó con pacientes con fiebre mayor a 37,5° C objetivada en 3 ocasiones durante la hospitalización. La cohorte 2 se conformó con pacientes neutropénicos sin fiebre. Fueron excluidos aquellos pacientes con duración de la internación menor a 48 horas y los expedientes incompletos.

Se aplicó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. La variable independiente fue la presencia o ausencia de fiebre. Las dependientes fueron: mortalidad, días de internación, complicaciones (infecciones nosocomiales, hemorragias, injuria renal, accidente cerebrovascular). Otras variables medidas fueron las demográficas (edad, sexo, procedencia), hemograma, gravedad de la neutropenia⁽¹⁹⁾ y el índice MASCC, que se calculó acorde a criterios publicados^(16,18). Las variables fueron extraídas de los expedientes médicos y registradas en planilla electrónica. Luego fueron sometidas a estadística descriptiva y analítica con el programa Epi Info 7[®]. Para calcular el RR (IC 95 %) se aplicaron las pruebas chi cuadrado y t de Student. Asumiendo una hipótesis nula como la falta de diferencia en la proporción de mortalidad entre ambas cohortes, se consideró significativa toda $p < 0,05$.

Para calcular el tamaño de muestra se utilizó el programa estadístico Epi Info 7[©]. Se esperó una mortalidad de 20 % en la cohorte 1. Para una precisión 15 %, alfa 5 %, beta 20 %, IC 95 %, el tamaño mínimo por cohorte fue de 76 sujetos.

Aspectos éticos: fueron contemplados y respetados los criterios de confidencialidad acerca del manejo de los datos médicos. Todos los pacientes fueron tratados con los protocolos vigentes en el Departamento de Medicina Interna. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Itapúa (Paraguay). No existen conflictos de interés comercial.

RESULTADOS

Se estudiaron 169 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión (Gráfico 1).

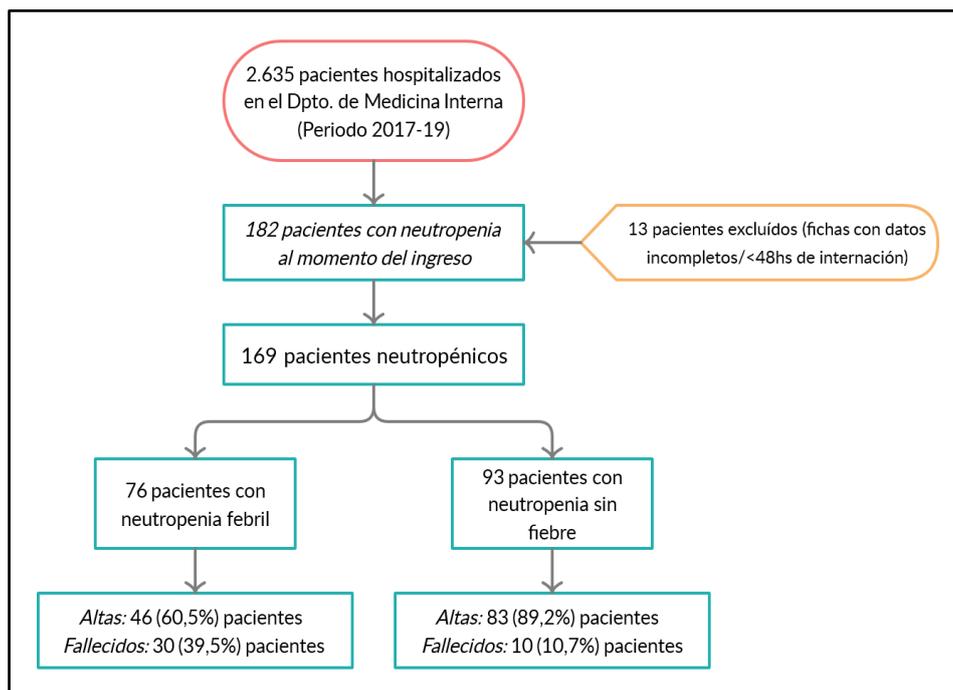


Gráfico 1: Diagrama de flujo de los pacientes con neutropenia

La muestra estuvo constituida por 82 hombres (48,5 %) y 87 mujeres (51,4 %). La media de edad fue 44 ± 20 años. Los pacientes procedían del Departamento Central (36,6 %), Cordillera (14,7 %), Paraguari (10,1 %), Caazapá (8,3 %), San Pedro (6,5 %), Caaguazú (5,6 %) y otros Departamentos (18,3 %).

Las etiologías de la neutropenia fueron: neoplasias hematológicas (65 %), aplasia medular (12 %), lupus eritematoso sistémico (2 %), sida (1 %), leishmaniosis visceral (1 %), otras (19 %). Los focos infecciosos fueron detectados al ingreso en 30 pacientes: vías respiratorias bajas 17 (56 %), tubo digestivo 5 (16 %), herpes zoster 3 (10 %), celulitis 2 (6 %) y 1 (3 %) de vías urinarias bajas, amígdalas y vesícula biliar, cada uno.

Valorando la gravedad de la neutropenia al ingreso, 50 (30 %) pacientes presentaron neutropenia grave (<500 cél/uL), 36 (21 %) neutropenia moderada (<1.000 cél/uL), 83 (49 %) neutropenia leve (<1.500 cél/uL).

Considerando la temperatura al ingreso, se encontraron 76 (45 %) pacientes con fiebre (cohorte 1) y 93 (55 %) pacientes apiréticos (cohorte 2). Sus características demográficas, laboratoriales y clínicas se detallan en Tabla 1.

Tabla 1: Características demográficas, laboratoriales y clínicas de pacientes con neutropenia (n = 169)

Características	Cohorte (con fiebre)	Cohorte 1 (sin fiebre)	Valor p
Sexo masculino (n)	45	37	0,01 ^a
Sexo femenino (n)	31	56	
Edad media (años)	42±20	49±19	0,02 ^b
Neutropenia moderada-grave*	47	39	0,01 ^a
Neutropenia leve**	29	54	
Hemoglobina (g/dL)	7,7 ± 1,8	8,7 ± 2,3	0,01 ^b
Plaquetas (mm ³)	71.000 ± 64.000	147.000 ± 118.000	0,01 ^b
MASCC alto riesgo***	76	34	0,001 ^a
MASCC bajo riesgo***	0	59	

*Neutropenia moderada-grave <1.000cél/uL **Neutropenia leve <1.500 cél/uL

^aprueba chi cuadrado ^bprueba Kruskall Wallis

***MASCC: Asociación multinacional para cuidados asistenciales en cáncer^(16,18)

Todos fueron tratados con los protocolos respectivos y observados por un tiempo medio de internación de 17 ± 10 días. La mortalidad, la aparición de complicaciones intrahospitalarias y la duración de la internación fueron mayores en la cohorte 1 (Tabla 2).

Tabla 2: Morbimortalidad de pacientes neutropénicos en relación la presencia de fiebre (n = 169)

Desenlaces	Cohorte 1 (n 76)	Cohorte 2 (n 93)	RR (IC 95 %)	Valor p
Óbito	30 (39,5 %)	10 (10,7 %)	2,1 (1,5-2,8)	<0,001*
Complicaciones	57 (75 %)	27 (29 %)	3,0 (1,9-4,6)	<0,001*
Estancia hospitalaria	20 \pm 10 días	15 \pm 10 días		0,004**

*prueba chi cuadrado **prueba t Student

En el análisis estratificado, los óbitos pertenecían todos (100 %) al grupo MASCC de alto riesgo y predominaron en sujetos con neutropenia severa - moderada (80 % vs 70 %), pero no se relacionaron estadísticamente al sexo ni a la edad. Las complicaciones más frecuentes estaban asociadas a las patologías oncohematológicas y a infecciones nosocomiales (Tabla 3).

Tabla 3: Complicaciones durante la hospitalización en pacientes neutropénicos (n = 84)

Complicaciones	n	%
Pancitopenia	43	25,44
Neumonía nosocomial	26	15,38
Injuria renal aguda	5	2,96
Hemorragia digestiva	4	2,37
Ictus hemorrágico	3	1,78
Ictus isquémico	1	0,59
Gastroenteritis aguda	1	0,59

DISCUSIÓN

Si bien ambas cohortes difieren estadísticamente en cuanto a las características demográficas, laboratoriales y de riesgo clínico, permitieron aplicar el análisis de la frecuencia de eventos adversos: morbimortalidad y estancia hospitalaria. Todas estas complicaciones fueron más severas cuando el paciente ingresaba con fiebre. Además, la mortalidad se observó en 100 % del subgrupo con índice MASCC de alto riesgo. Por todo ello se puede inferir que la fiebre en el neutropénico se asocia a las complicaciones descritas.

La fiebre, per se, es un criterio de gravedad del índice MASCC. La sensibilidad de este índice oscila, según diversos autores, entre 71 y 100 % para predecir efectos adversos⁽¹⁶⁾. A pesar esta elevada efectividad, tiene sus debilidades: no toma en cuenta el sitio de infección, el grado de conciencia del paciente, el nivel de trombocitopenia, la saturación de O₂ arterial, el daño renal, los niveles de procalcitonina y las necesidades de intubación con necesidad de ingreso a terapia intensiva. Y lo más importante, no es capaz de predecir complicaciones en pacientes afebriles y hemodinámicamente estables⁽²¹⁾. Por todo esto, su utilidad es más bien para identificar al paciente de bajo riesgo y permitir su tratamiento ambulatorio^(16,19). Todos estos factores citados apoyan nuestra hipótesis de la influencia negativa de la fiebre en la evolución de los neutropénicos.

Otra escala usada actualmente para estadificar el riesgo de complicaciones de los pacientes neutropénicos es CISNE pero fue diseñado para portadores de tumores sólidos y sólo febriles. Por dichos motivos no fue utilizada en este estudio^(17,21,22).

La mortalidad del neutropénico febril se relaciona con la gravedad y duración del recuento de neutrófilos, la presencia de focos infecciosos respiratorios y gastrointestinales, el aislamiento de bacterias gram negativas y hongos, la edad añosa y la presencia de comorbilidades^(17,23). La mortalidad es >50 % al aparecer la fiebre y dejando la neutropenia a su evolución natural, pero decrece al iniciar antimicrobianos⁽²⁵⁾.

En las cohortes de este estudio la mortalidad osciló entre 10 y 39 %. La mortalidad reportada en diversas publicaciones es variable: 11,2 %⁽²⁶⁾, 9-12 %⁽²¹⁾, 14 %⁽²⁴⁾, 15 %⁽¹⁹⁾, 6,5 – 20 %⁽¹⁶⁾, 20 %⁽²⁷⁾, 50 %⁽²⁸⁾, 53 %⁽²³⁾, pero todas se basan en sujetos febriles, por lo que estos valores no pueden servir de comparación para nuestras cohortes.

La estancia hospitalaria de pacientes neutropénicos febriles en un hospital de Tailandia tuvo una mediana de 9 días. Sólo 31 % estuvo internado menos de 5 días. En este reporte, estadía prolongada se asoció a las leucemias agudas y la presencia de complicaciones⁽²⁴⁾. En una serie de pacientes con cáncer de un hospital de California, EEUU, que desarrollaron neutropenia post quimioterapia, la media de internación fue 8 días⁽²⁸⁾. En nuestra serie, el tiempo medio de internación fue mucho más prolongado, tal vez por la heterogeneidad demográfica y clínica de los pacientes. Un estudio realizado en nuestro Servicio reveló que la mediana de internación de pacientes con elevada morbilidad es 10 días⁽²⁹⁾. La estancia hospitalaria prolongada se asocia a colitis por *C. difficile*, selección de cepas bacterianas resistentes a los antibióticos, toxicidad medicamentosa, reacciones alérgicas, interacciones farmacológicas, adquisición de infecciones nosocomiales, exposición a errores médicos, infecciones asociadas a catéter, tromboembolismo y sobrecostos hospitalarios⁽³⁰⁾. La duración de la internación en nuestro Servicio deberá estudiarse próximamente porque, según un metaanálisis, muchos pacientes neutropénicos pueden seguir su tratamiento ambulatoriamente⁽³¹⁾.

Las complicaciones ocurren en 25-30 % de los neutropénicos febriles portadores de tumores sólidos⁽²¹⁾. Las complicaciones infecciosas y hemorrágicas observadas en esta investigación son similares a las descritas por otros autores y están relacionadas generalmente a la pancitopenia, como las hemorragias por plaquetopenia^(16,17).

La neumonía es la complicación infecciosa más común en nuestra serie y en diversos reportes. Calik *et al.* la describen en 24 % y las infecciones urinarias en 4,3 %, aunque la suma de infecciones de piel, mucosas y accesos venosos son las más frecuentes (50 %)⁽²³⁾.

Todos estos focos infecciosos coinciden con sitios anatómicos normalmente colonizados.

El efecto de los factores estimulantes de las colonias de granulocitos no fue evaluado en nuestro estudio porque también fueron incluidos pacientes sin fiebre y la recomendación de su uso es en aquellos febriles⁽³²⁻³⁴⁾.

Las debilidades de esta investigación fueron el muestreo monocéntrico y no aleatorizado. Tampoco se determinaron los aislamientos microbianos, aspecto fundamental pues la antibioticoterapia dirigida tiene mucho mejor resultado que la empírica^(23,35) aunque es sabido la baja frecuencia de aislamiento de gérmenes en los neutropénicos: 13,5 %⁽²⁶⁾, 14 %⁽¹⁹⁾, 25 - 42 %^(16,23).

Como fortaleza se menciona que esta investigación utilizó una cohorte de neutropénicos sin fiebre, cuando todas las publicaciones se basan en la experiencia de pacientes febriles y no posibilitaban, por ende, calcular los efectos adversos relacionados al aumento de temperatura⁽²⁷⁾.

Otra ventaja de este estudio es la gran cantidad de casos incluidos. El Hospital Nacional es un centro de referencia de patologías complejas y dispone de una unidad oncohematológica. Los datos aportados por este estudio son útiles para cuantificar los resultados terapéuticos observados diariamente. En base a estos hallazgos se plantean nuevas investigaciones prospectivas donde se puedan incorporar variables bacteriológicas, medir el índice de comorbilidad de Charlson⁽²⁹⁾ para agrupar a los sujetos y considerar un seguimiento ambulatorio pues muchos pacientes no retornan para su control.

Sería interesante en futuras investigaciones evaluar los costos directos que genera la fiebre en los neutropénicos. En Tailandia cada paciente con esta patología cuesta 1122 USD⁽²⁴⁾.

Tampoco existe experiencia en nuestro centro del uso de marcadores inflamatorios como la procalcitonina y proteína C reactiva en predicción de bacteriemia durante la neutropenia, tema a investigar próximamente en nuestro medio^(24,36). La resistencia a los antimicrobianos de nuestro centro hospitalario es otro aspecto importante a evaluar, dado el uso empírico de los antibióticos ante la fiebre del neutropénico^(25,37).

CONCLUSIÓN

La edad media fue 44 ± 20 años, hubo leve predominio del sexo femenino 51,4 %. Las etiologías más frecuentes fueron las neoplasias hematológicas 65 % y la aplasia medular 12 %.

La cohorte con fiebre se constituyó con 76 sujetos, tuvo una media de internación de 20 ± 10 días, complicaciones en 75 % y mortalidad 30,9 %. La cohorte sin fiebre se conformó con 96 sujetos, tuvo una media de internación de 15 ± 10 días, complicaciones en 75 % y mortalidad 10,7 %. Las complicaciones más frecuentes fueron el desarrollo de pancitopenia 25 % y neumonía nosocomial 15 %.

Declaración de contribución de autores:

Real Delor RE, Dávalos Ortiz JC: participaron en la planeación del estudio, recolección y análisis de datos, redacción, revisión y aprobación de la versión final del manuscrito.

REFERENCIAS

1. Dasgupta S, Mandal P, Chakrabarti S. Etiology of pancytopenia: an observation from a referral medical institution of Eastern Region of India. *J Lab Physicians*. 2015;7(2):90-5. doi: 10.4103/0974-2727.163136.
2. Das Makheja K, Kumar Maheshwari B, Arain S, Kumar S, Kumari S, Vikash. The common causes leading to pancytopenia in patients presenting to tertiary care hospital. *Pak J Med Sci*. 2013;29(5):1108–11. doi: 10.12669/pjms.295.3458
3. Gayathri BN, Rao KS. Pancytopenia: a clinic hematological study. *J Lab Physicians*. 2011;3(1):15-20. doi: 10.4103/0974-2727.78555.
4. Killick SB, Bown N, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Hill A, *et al*. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2016;172(2):187–207. doi: 10.1111/bjh.13853.
5. Jain A, Naniwadekar M. An etiological reappraisal of pancytopenia - largest series reported to date from a single tertiary care teaching hospital. *BMC Hematol*. 2013;13(1):10. doi: 10.1186/2052-1839-13-10.

6. White L, Ybarra M. Neutropenic Fever. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(6):981–93. doi: 10.1016/j.hoc.2017.08.004
7. Carmona Bayonas A, Herrero Martínez JA, Martínez García J, Marín Vera M, De Las Heras González M, Navarrete Montoya A. Neutropenia febril: Análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica. *Oncol. (Barc.)* 2006;29(5):34-46.
8. Belleso M, Costa SF, Chamone DAF, Llacer PED. Screening for the outpatient treatment of febrile neutropenia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2010;32(5):402–8. doi: 10.1590/S1516-84842010000500014.
9. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, *et al.* Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2017;96(11):1775–1792. doi: 10.1007/s00277-017-3098-3.
10. Rabagliati BR, Fuentes LG, Orellana UE, Oporto CJ, Domínguez MI, Benítez GR, *et al.* Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Rev Chilena Infectol.* 2009;26(2):106–13. doi: /S0716-10182009000200001.
11. Garzón JR, Cuervo MS, Gómez RJ, Cortés JA. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: A propósito de pacientes con neutropenia y fiebre. *Rev Chilena Infectol.* 2011;28(6):537–45. doi: /S0716-10182011000700005.
12. Madrid C, Díaz L, Combariza J, Gálvez K, Olaya V, Ramírez I, *et al.* Epidemiology of febrile neutropenia in adult patients with hematologic neoplasms in a period of 26 months in Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Rev Chilena Infectol.* 2013;30(2):195–201.
13. Puentes GA, Quiroga C, Álvarez CA, Támara JR, Ruiz Á. Demographics, morbidity, and mortality febrile neutropenic adult patients treated with cefepime. *Rev Chil Infectol.* 2012;29(3):322–8. doi: 10.4067/S0716-10182013000200010.

14. Cuervo Maldonado SI, Bermúdez CD, Enciso L, Gómez Rincón JC, Castillo JS, Sánchez R, *et al.* Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. *Rev Colomb Cancerol.* 2014;18(4):186–96. doi: 10.1016/j.rccan.2014.06.002
 15. Ramos Martínez A, Pintos Pascual I, Múñez Rubio E. Protocolo diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril. *Medicine (Madr).* 2018;12(55):3272–3276. doi: 10.1016/j.med.2018.04.014
 16. Taj M, Nadeem M, Maqsood S, Shah T, Farzana T, Shamsi TS. Validation of MASCC Score for Risk Stratification in Patients of Hematological Disorders with Febrile Neutropenia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2017;33(3):355-360. doi: 10.1007/s12288-016-0730-7.
 17. Moon H, Choi YJ, Sim SH. Validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) model in febrile neutropenia patients visiting the emergency department. Can it guide emergency physicians to a reasonable decision on outpatient vs. inpatient treatment? *PLoS One.* 2018;13(12):e0210019. doi: 10.1371/journal.pone.0210019. eCollection 2018.
 18. González Mercado NR. Características clínicas y microbiológicas asociadas a la neutropenia febril. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* 2017;4(2):34-41. doi: 10.18004/rvspmi/2312-3893/2017.04(02)34-041.
 19. Parodi RL, Lagrutta M, Tortolo M, Navall E, Rodríguez MS, Sasia GF, De Candia LF, Gruvman MA, Bottasso O, Greca AA. A multicenter prospective study of 515 febrile neutropenia episodes in Argentina during a 5-year period. *PLoS One.* 2019;14(10):e0224299. doi: 10.1371/journal.pone.0224299. eCollection 2019.
 20. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile neutropenia in acute leukemia. Epidemiology, etiology, pathophysiology and treatment. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12(1):e2020009. doi: 10.4084/MJHID.2020.009. eCollection 2020.
 21. Carmona Bayonas A, Jimenez Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, Espinosa J, *et al.* SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019;21(1):75-86. doi: 10.1007/s12094-018-1983-4.
-

22. Carmona Bayonas A, Jiménez Fonseca P, Virizuela J, Antonio M, Font C, Biosca M, *et al.* Performance of the clinical index of stable febrile neutropenia (CISNE) in different types of infections and tumors. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(3):386-395. doi: 10.1007/s12094-016-1540-y.
23. Calik S, Ari A, Bilgir O, Cetintepe T, Yis R, Sonmez U, *et al.* The relationship between mortality and microbiological parameters in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Saudi Med J.* 2018;39(9):878-885. doi: 10.15537/smj.2018.9.22824.
24. Chindaprasirt J, Wanitpongpun C, Limpawattana P, Thepsuthammarat K, Sripakdee W, Sookprasert A, *et al.* Mortality, length of stay, and cost associated with hospitalized adult cancer patients with febrile neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(2):1115-9. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.2.1115.
25. Vahedian-Ardakani HA, Moghimi M, Shayestehpour M, Doosti M, Amid N. Bacterial Spectrum and Antimicrobial Resistance Pattern in Cancer Patients with Febrile Neutropenia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(5):1471-1474.
26. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Khairallah H, Saadeh B, Abbasi S, Noureen M, *et al.* Epidemiology and source of infection in patients with febrile neutropenia: A ten-year longitudinal study. *J Infect Public Health.* 2019;12(3):364-366. doi: 10.1016/j.jiph.2018.12.006.
27. Limvorapitak W, Khawcharoenporn T. Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Febrile Neutropenia in Thai Hematologic Malignancy Patients Receiving Chemotherapy: A 6-year Retrospective Cohort Study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(14):5945-50. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.14.5945.
28. Kawatkar AA, Farias AJ, Chao C, Chen W, Barron R, Vogl FD, *et al.* Hospitalizations, outcomes, and management costs of febrile neutropenia in patients from a managed care population. *Support Care Cancer.* 2017;25(9):2787-2795. doi: 10.1007/s00520-017-3692-x.
29. Roy Torales TE, Peralta Giménez R, González Aquino LA, Backer W, Dias CI, Ilatas Zapata HR, *et al.* Índice de comorbilidad de Charlson aplicado a pacientes de Medicina Interna: estudio multicéntrico. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int.* 2019;6(2):47-56. doi: 10.18004/rvspmi/2312-3893/2019.06.02.47-056.
-

30. Baugh CW, Faridi MK, Mueller EL, Camargo CA Jr, Pallin DJ. Near-universal hospitalization of US emergency department patients with cancer and febrile neutropenia. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216835. doi: 10.1371/journal.pone.0216835. eCollection 2019.
31. Rivas Ruiz R, Villasis Keever M, Miranda Novales G, Castelán Martínez OD, Rivas Contreras S. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropaenic event. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD009031. doi: 10.1002/14651858.CD009031.pub2.
32. Baig H, Somlo B, Eisen M, Stryker S, Bensink M, Morrow PK. Appropriateness of granulocyte colony-stimulating factor use in patients receiving chemotherapy by febrile neutropenia risk level. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(7):1576-1585. doi: 10.1177/1078155218799859.
33. Ferreira JN, Correia LRBR, Oliveira RM, Watanabe SN, Possari JF, Lima AFC. Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Rev. Bras. Enferm*. 2017;70(6):1301-8. doi: 10.1590/0034-7167-2016-0247.
34. Lyman GH, Dale DC, Legg JC, Abella E, Morrow PK, Whittaker S, *et al*. Assessing patients' risk of febrile neutropenia: is there a correlation between physician-assessed risk and model-predicted risk? *Cancer Med*. 2015;4(8):1153-60. doi: 10.1002/cam4.454.
35. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(7):3799-803. doi: 10.1128/AAC.02561-14.
36. Shilpakar R, Paudel BD, Neupane P, Shah A, Acharya B, Dulal S, *et al*. Procalcitonin and C-Reactive protein as markers of bacteremia in patients with febrile neutropenia who receive chemotherapy for acute leukemia: a prospective study from Nepal. *J Glob Oncol*. 2019;5:1-6. doi: 10.1200/JGO.19.00147.
37. Pérez López E, Redondo Guijo A. Protocolo de manejo clínico de la neutropenia asintomática y febril. *Medicine (Madr)*. 2016;12(21):1235-1240. doi: 10.1016/j.med.2016.10.014
-