

ARTÍCULO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

DOI: <http://dx.doi.org/10.14482/sun.35.2.616.15>

Neutropenia febril asociada a quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas de un centro de referencia en Colombia: características clínicas y desenlaces

Febrile neutropenia in patients with hematological malignancies at a reference center in Colombia

DAVID CATAÑO-TORO¹, DANIEL S MARÍN-MEDINA^{1*}, JULIÁN RIVERA²,
JOSÉ W MARTÍNEZ¹, JORGE A SÁNCHEZ-DUQUE¹, MANUEL MARTÍNEZ-MUÑOZ¹,
JUAN P OROZCO-HERNÁNDEZ¹, JUAN D SOSA-URREA¹, JULIET LÓPEZ-OSORIO¹

¹ Grupo de investigación Epidemiología, Salud y Violencia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira (Risaralda, Colombia).

² Unidad de Hemato-Oncología, Oncólogos del Occidente S.A, Pereira (Risaralda, Colombia).

Correspondencia: Daniel S. Marín-Medina. Hacienda Cuba Mz. 20 Cs. 22 teléfono: +57 6 3058148416. cercaylejos@utp.edu.co

■ RESÚMEN

Objetivo: analizar las características epidemiológicas, clínicas y bacteriológicas que influyen en la supervivencia de los pacientes con neoplasias hematológicas que desarrollaron neutropenia febril posterior a quimioterapia.

Materiales y métodos: estudio de corte transversal que incluyó adultos con diagnóstico de neoplasias hematológicas que presentaron neutropenia febril durante la hospitalización en 2014 en las sedes de Oncólogos de Occidente en Pereira, Manizales y Armenia (Colombia). Se realizaron análisis univariados y multivariados; la supervivencia se estableció según el método de Kaplan-Meier. Se estableció un valor de $p < 0.05$. Se usó el software STATA. Se tuvo aval de bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira.

Resultados: se incluyó a 55 pacientes. La mediana de edad fue de 48 años (31-63), 27(49 %) fueron hombres. Los diagnósticos oncológicos más frecuentes fueron el linfoma no Hodgkin (29 %), leucemia mieloide aguda (24%) y leucemia linfoblástica aguda (20 %). La mayor letalidad se presentó en los días 21, 32 y 48. La mortalidad general fue del 9 % y la mortalidad por neutropenia profunda fue del 18 %.

Conclusión: el número de neutropenias febriles, mayor tiempo de duración de la neutropenia febril, índice de Charlson y el antecedente de ingreso a UCI son factores de riesgo para mortalidad, mientras que el uso de piperacilina-tazobactam y el incremento en la puntuación del índice de MASCC son factores protectores.

Palabras clave: Neutropenia febril, neoplasia hematológica, protocolos antineoplásicos, infección; supervivencia.

■ ABSTRACT

Objective: analyze the epidemiological, clinical and bacteriological characteristics that influence the survival of patients with haematological malignancies who developed febrile neutropenia after chemotherapy.

Materials and methods: cross-sectional study of adult patients diagnosed with hematologic malignancies who presented febrile neutropenia during hospitalization in 2014 at Oncólogos de Occidente in Pereira, Manizales and Armenia (Colombia). Univariate and multivariate analyzes were performed. The survival analysis was established according to the Kaplan-Meier method. A value of $p < 0.05$ was established for it. The STATA software was used. This study was endorsed by the bioethics committee of the Universidad Tecnológica de Pereira.

Results: 55 patients were included. The median age was 48 years (31-63), 27 (49%) were men. The most frequent oncological diagnoses were non-Hodgkin's lymphoma (29 %), acute myeloid leukemia (24 %) and acute lymphoblastic leukemia (20 %). The highest lethality occurred on days 21, 32 and 48. Overall mortality was 9 %, mortality due to deep neutropenia was 18 %.

Conclusion: the number of febrile neutropenia, longer duration of febrile neutropenia, Charlson index and the history of admission to the ICU are risk factors for mortality, while the use of piperacillin-tazobactam and the increase in the score of the MASCC index are protective factors.

Keywords: Febrile neutropenia, haematological malignancies, antineoplastic protocols, infection, survival.

INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril (NF) es una frecuente y seria complicación padecida por pacientes hemo-oncológicos que reciben quimioterapia (1, 2). Esta entidad se desarrolla posterior al ciclo de quimioterapia en el 10–50 % de pacientes con tumores sólidos y en alrededor del 80% de los que tienen malignidades hematológicas (3). La bacteriemia aislada es documentada en solo el 10-25 % de los casos, y la sintomatología clínica puede encontrarse en el 20-30 % de los casos en quienes la fiebre puede ser el único signo clínico (4), razón por la cual se estima que hasta el 50 % de estos pacientes pueden cursar con una infección oculta, con mortalidad estimada de 5 % en pacientes con tumores sólidos hasta 11 % en neoplasias hematológicas (5-7).

Los potenciales factores de riesgo descritos en la literatura científica incluyen la severidad y duración de la neutropenia, régimen quimioterapéutico, edad, uso de catéter venoso central, lesiones en piel, historia de infecciones invasivas, comorbilidades asociadas y el retraso en el inicio de tratamiento antibiótico de amplio espectro (4, 8-10). La mortalidad del paciente con NF por Gram positivos se encuentra entre 4-22 % (4) frente a 18-40 % por Gram negativos (11, 12). La mortalidad según la escala de MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index*, por sus siglas en inglés) se estima en un 3 % para aquellos de bajo riesgo, y alcanza el 36 % en sujetos de alto riesgo (3).

En Colombia hay estudios que muestran discordancia de las floras bacterianas y perfiles de resistencia con respecto a los reportes internacionales. Además, pocos centros han publicado su comportamiento clínico y epidemiológico (13-17). Este estudio pretende analizar las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas que influyen en la supervivencia de los pacientes con neoplasias hematológicas que desarrollaron NF.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de corte transversal que evaluó la probabilidad de supervivencia en pacientes con NF. Los criterios de inclusión fueron: 1) mayor de 18 años, 2) diagnóstico de neoplasia hematológica (con antecedente de quimioterapia en Oncólogos de Occidente de Pereira, Armenia y Manizales, durante los 30 días previos al episodio de NF) y 3) diagnóstico confirmado de NF durante su hospitalización. No hubo criterios de exclusión. Se siguió a los pacientes desde el momento de inicio de la hospitalización hasta su egreso.

Oncólogos de Occidente es una institución privada de referencia en el manejo de enfermedades hemato-oncológicas del eje cafetero colombiano (cobertura del 95 % de los pacientes con cáncer y al 100 % de aquellos que requieren servicios de radioterapia (18).

Definiciones operativas

La neutropenia febril, según las guías IDSA y NCCN, se establece mediante la presencia de dos parámetros fundamentales: presencia de un conteo absoluto de neutrófilos menor a 500/mL y temperatura oral mayor que 38,5°C en un solo momento en ausencia de causas ambientales obvias o mayor que 38,3°C por al menos una hora (3, 10, 19). El índice de comorbilidades de Charlson define diversas condiciones clínicas que predicen la mortalidad al año y a los diez años (20). El sistema de puntuación MASCC es la escala más utilizada en las guías internacionales para determinar la necesidad de manejo hospitalario con terapia endovenosa asociada al riesgo de complicaciones; puntuaciones menores que 21 se asocian a un alto riesgo, mientras que puntuaciones mayores o iguales a 21 establecen un bajo riesgo (10, 21). El software WHONET es un sistema de información desarrollado por la Organización Mundial de la Salud con el objetivo de vigilar la resistencia bacteriana a agentes antibióticos (22).

Variables

Se recolectó información del hemograma de ingreso y asociado a NF, número de NF previas a la presente hospitalización, tipo de quimioterapia, diagnóstico oncológico, foco infeccioso probable (según características clínicas y semiológicas), características microbiológicas de los cultivos positivos, tratamiento antibiótico, uso de estimulantes de colonias, tiempo de estancia hospitalaria e ingreso a UCI (Unidad de Cuidados Intensivos). Se efectuó la identificación y susceptibilidad antimicrobiana usando paneles Phoenix ID/AST. Se calculó el índice de Charlson y de MASCC al momento del diagnóstico de la NF.

Fuentes de información

Se eligieron los pacientes mayores de edad, neoplasias hematológicas que estuvieran recibiendo quimioterapia. Con las cédulas de los pacientes se buscó en el Sistema de Historias Clínicas Oncológicas (SAHICO) los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión al estudio. Se realizó un proceso de confirmación de casos mediante los reportes de temperatura de la historia clínica y los resultados del cuadro hemático. Los resultados de los cultivos incluyen datos adicionales, como la fecha de toma de la muestra, fuente de la muestra, agente y concentraciones inhibitorias mínimas, las cuales se determinaron según los puntos de corte para resistencia bacteriana acorde con las guías CLSI 2014. Los reportes microbiológicos de los cultivos fueron analizados mediante WHONET 5,6 y anexados a la base de datos.

Análisis estadístico

Se analizaron las medianas y rangos intercuartílicos (RIQ) de las variables continuas y discretas. Las variables nominales se analizaron a través de frecuencias absolutas y relativas. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier. Se realizaron análisis bivariados mediante la prueba de hipótesis Log Rank Test para identificar variables con valores de p inferiores a 0,20 según la metodología descrita por D. Kleinbaum (23) y S. Greenland (24). Se evaluó el comportamiento de los Hazard en el tiempo para identificar el tipo de distribución de los datos (25). Se ajustó confusores usando métodos multivariados donde el desenlace correspondió a la muerte de pacientes con NF. Se estableció significancia estadística con un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis se hicieron con el software STATA versión 14,2 versión oficial.

Principios bioéticos

Esta investigación fue aprobada por el comité de bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira como un estudio “sin riesgo” de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud colombiano y acorde con la Declaración de Helsinki; también obtuvo aprobación del comité de ética de Oncólogos de Occidente.

RESULTADOS

WHONET reportó 1359 aislamientos que correspondieron a 468 pacientes, de estos, 178 pacientes eran mayores de 18 años y presentaban neoplasias hematológicas. Posteriormente, con la historia clínica se confirmó que 55 pacientes cumplieron criterios clínicos de NF.

La mediana de edad fue de 48 años. El número total de episodios de neutropenia febril fue de 104 (1,89 por paciente). El 30,9 % (n=17) de los pacientes presentó algún grado de neutropenia asociada a quimioterapia previa al momento del ingreso. El 51 % (n=28) de los episodios de neutropenia febril cumplía con criterio de neutropenia profunda al momento del diagnóstico (recuento de neutrófilos <100). El 20 % (n=11) de los pacientes con NF estuvo hospitalizado durante siete o más días, de los cuales solo 2 murieron; la mortalidad de pacientes con neutropenia profunda que estuvo 7 o más días hospitalizado fue del 18 %. Las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas, n= 55

Edad, n (%)	n (%)
≤44	26 (47)
45-64	17 (31)
>64	12 (22)
Sexo masculino, n (%)	27 (49)
Índice de Charlson, mediana (RIC)	2 (2-4)
MASCC, mediana (RIC)	21 (17-23)
Días de neutropenia febril, mediana (RIC)	4 (1-9)
Número de neutropenias febriles, mediana (RIC)	2 (1-3)
1	27 (49)
≥2	28 (51)

Hemoglobina, mediana (RIC)	n (%)
Inicial	10,1 (8,9-11,5)
Neutropenia febril	8,8 (8-9,7)
Neutrófilos, mediana (RIC)	
Inicial	3.200 (750-5010)
Neutropenia febril	93 (23-300)
Plaquetas, mediana (RIC)	
Inicial	137.000 (53.000-256.000)
Neutropenia febril	61.000 (19.000-137.000)
Hemocultivos positivos, n (%)	12 (21,4)
Ingreso a UCI, n (%)	9 (16)
Estancia hospitalaria en días, mediana (RIC)	26 (18 – 34)
Letalidad, n (%)	10 (18)
Letalidad de todos los episodios, n (%)	10 (9,7%)

*RIC: Rango Intercuartílico

Los diagnósticos oncológicos más frecuentes de la población de estudio se encuentran descritos en la tabla 2, en los cuales el grupo de “otros” corresponde a linfoma Burkitt, síndrome mielodisplásico, leucemia de células vellosas, leucemia linfoide aguda, linfoma linfoblástico, leucemia mielomonocítica y sarcoma mieloide. El 50,1 % (n=28) de los pacientes recibió algún citostático inhibidor de mitosis, el 49,1 % (n=27) agentes alquilantes, 47,3 % (n=26) antibióticos antitumorales, 38,2 % (n=21) antimetabolitos y el 36,4 % (n=20) corticosteroides. Los esquemas de quimioterapia más usados fueron el HYPER-CVAD, 19 % (n=11), azacitidina, 12 % (n=7), idarrubicina, 10 % (n=6) y RCHOP, 10 % (n=6). Los agentes citostáticos de mayor prescripción fueron ciclofosfamida, 41,8 % (n=23), vincristina, 40 % (n=22), doxorubicina, 36,4 %, citarabina, 30,9 % (n=17), (n=20), rituximab, 23,6 % (n=13) y metotrexate, 20 % (n=11). Los corticoides de mayor prescripción fueron dexametasona en un 21,8 % (n=12) y prednisona 14,6 % (n=8).

Tabla 2. Diagnósticos oncológicos

Patología	n (%)
Linfoma no Hodgkin	16 (29)
Leucemia mieloide aguda	13 (24)
Leucemia linfoblástica aguda	11 (20)
Leucemia promielocítica aguda	3 (5)
Mieloma múltiple	3 (5)
Otros	9 (17)

El 69 % (n=38) de los pacientes presentó un foco infeccioso, siendo los principales bacteriemia, pulmonar, vías urinarias, piel y tejidos blandos, tal como se describe en la tabla 3. A todos los pacientes se les prescribió terapia antibiótica, el 40 % (n=22) fue tratado con dos antibióticos, el 27,3 % (n=15) recibió antibiótico en monoterapia y al 32,7 % (n=18) se le indicó tres o más antibióticos. Los antibióticos de mayor prescripción fueron la piperacilina tazobactam, 60 % (n=33), vancomicina, 43,6 % (n=24), meropenem, 29 % (n=16) y amikacina, 18,2 % (n=10); adicionalmente, tres pacientes recibieron antifúngicos por coinfección fúngica con *Fusarium spp* y *Acremonium*.

Tabla 3. Orígenes probables de infección

Foco	n (%)
Piel y tejidos blandos	6 (10,9)
Bacteriemia y aislamientos	12 (21,4)
<i>Klebsiella pneumoniae spp pneumoniae</i>	3 (5,4)
<i>Pseudomonas aeruginosa*</i>	2 (3,6)
<i>Citrobacter koseri</i>	1 (1,8)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (1,8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (1,8)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (1,8)
<i>Klebsiella pneumoniae spp ozaenae</i>	1 (1,8)
<i>Serratia marcencens</i>	1 (1,8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (1,8)
Pulmonar	9 (16,4)
Vías urinarias	6 (10,9)
Orofaringeo	3 (5,5)
Vías biliares	1 (1,8)
Sin foco evidente	17 (30,9)

*Aislamiento de vías urinarias

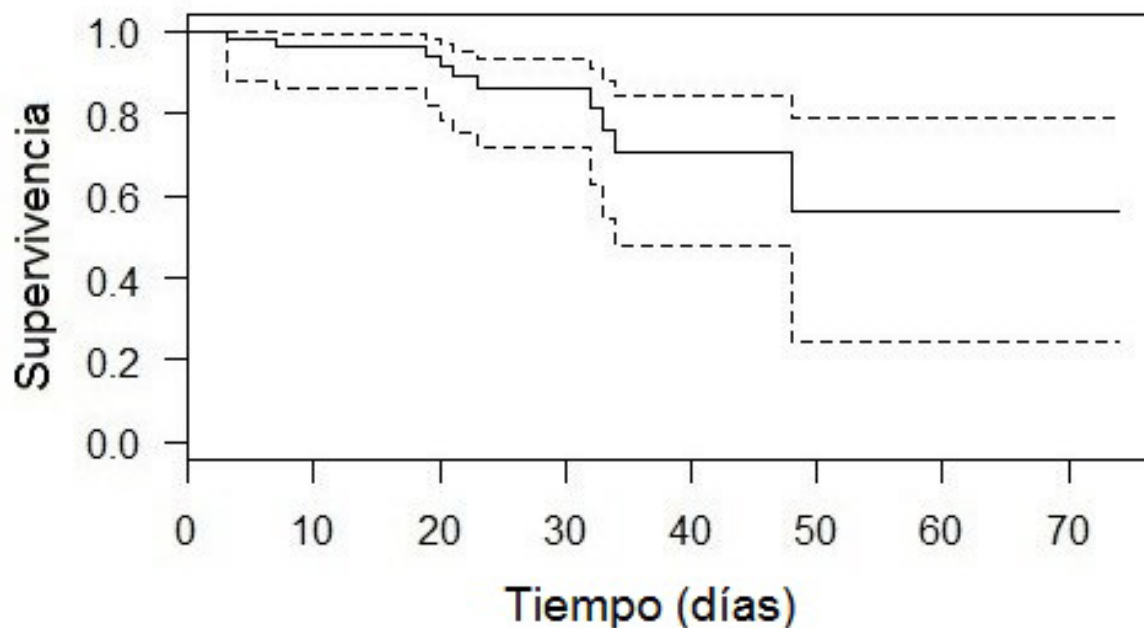
Análisis microbiológico

Se aislaron 12 microorganismos, de los cuales el 75 % (n=9) fueron Gram negativos. Cinco especies Gram negativas aisladas eran sensibles a ciprofloxacina; se encontró resistencia para este antibiótico en las dos cepas de *Klebsiella* y una de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, mientras

que la cepa de *Enterobacter cloacae* presentó resistencia intermedia. Tres de los gérmenes Gram negativos presentaron resistencia a piperacilina-tazobactam. El principal mecanismo de resistencia encontrado en Gram negativos fueron β -lactamasas de espectro extendido (BLEE). Se aislaron tres cocos Gram positivos, un *Staphylococcus aureus* con resistencia a la meticilina, que fue tratado con vancomicina, un *Enterococcus faecium* sensible a la vancomicina, tratado con linezolid, y se aisló un *Enterococcus faecalis* con patrón natural.

Análisis de supervivencia

Se realizó un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier, el cual se observa en la figura 1. El análisis de supervivencia estableció como puntos críticos los días 21, 32 y 48. La letalidad por diagnóstico oncológico fue: mieloma múltiple (66,7 %), linfoma Burkitt (50 %), leucemia linfoblástica (18,2 %), leucemia mieloide aguda (15,4 %) y linfoma no-Hodking (13,3 %).



Curva de supervivencia según Kaplan-Meier en la cual ocurre el mayor número de muertes durante los días 21, 32 y 48.

Figura 1. Análisis de supervivencia

Análisis multivariado

Para el análisis multivariado se aplicó la metodología de Cox et al. (25), quienes definen que el estudio de la distribución de los hazard en el tiempo de esta publicación siguió el comportamiento de una distribución tipo Weibull. Se tomó como desenlace la muerte del paciente con NF. A partir de esto se identificaron como factores de riesgo para mortalidad las siguientes variables: número de neutropenias febriles, mayor tiempo de duración de la neutropenia febril, índice de Charlson y el antecedente de ingreso a UCI. El modelo multivariado se observa en la tabla 4. Como factores protectores se identificaron el uso de Piperacilina-Tazobactam y el índice de MASCC de bajo riesgo.

Tabla 4. Modelo de regresión tipo Weibull

Variable	Hazard ratio	Z score	Valor de p	IC 95%
Piperacilina-Tazobactam	0,103	-2,19	0,029	0,01 - 0,78
Índice de MASCC	0,625	-3,03	0,002	0,46 - 0,84
Número de neutropenias febriles	2,725	2,36	0,018	1,18 - 6,26
Días de duración de la neutropenia febril	1,13	3,37	0,001	1,05 - 1,21
Índice de Charlson	1,48	2,98	0,003	1,14 - 1,91
Antecedente de ingreso a UCI	50.55	2,89	0,004	3,54 - 721,05
Constante	0.000	-2,44	0,015	1,17 - 0,22

DISCUSIÓN

Nuestro estudio evaluó la supervivencia y variables clínico-demográficas de una población adulta con diagnóstico de neoplasias hematológicas que desarrolló algún episodio de neutropenia febril. El 78 % de los adultos se encontraba en edades productivas; la distribución del sexo fue equitativa, siendo similar a otros estudios (6, 13, 17, 26, 27). Se determinó una media de hospitalización de 27 días (RIC: 18-34) comparado con otros estudios en los que la media de hospitalización fue de 25 días (RIC: 6-69) (28) y 36,6 días (RIC: 2-159) (2). De los diagnósticos oncológicos, la mayor carga de letalidad la tienen las leucemias agudas por su pobre respuesta a esquemas poliquimioterapéuticos que generan muchas reacciones adversas sistémicas. Los esquemas de tratamiento utilizados en nuestra población presentan una alta variabilidad asociada al diagnóstico; de estos, el 85,5 % (n=47) son de

alto riesgo de aplasia, en los cuales no se encontró asociación estadísticamente con la mortalidad. El 25,45 % (n=14) presentó aplasia basal de las tres líneas al momento del ingreso.

En concordancia con otros estudios, los diagnósticos hematológicos más frecuentes fueron linfoma, leucemia mieloide aguda y leucemia linfoide aguda (29, 30). El índice MASCC de bajo riesgo (≥ 21) en nuestro estudio fue de 54 %, similar a otros estudios en los que encontraron un bajo riesgo en 68,5 % (31). Las patologías más relevantes en nuestro estudio fueron: antecedente de enfermedad coronaria (3,6 %), falla cardíaca (5,4 %), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (5,4%), diabetes (5,4 %) y VIH (3,6 %), lo cual difiere de otros estudios en los que la hipertensión arterial (13,4 %), diabetes mellitus (10,2 %) antecedente de enfermedad coronaria (4,8 %) y la enfermedad renal crónica (2,7 %) son los más importantes (32). La mediana del índice de comorbilidad de Charlson fue de 2, lo cual indica un bajo porcentaje de comorbilidad y una alta supervivencia esperada a los 10 años (sin tener presente el evento agudo de NF), siendo menor que lo hallado en otros estudios (medias de 3 a 5) (26, 33, 34). La mediana de días de NF fue de 4 (RIC:1-9), siendo menor a la observada en otros estudios en los que el promedio de días de NF oscila entre 8 y 15 (13, 17, 26, 28).

La mortalidad de pacientes con neutropenia profunda que estuvieron 7 o más días hospitalizado fue del 18% y la mortalidad de todos los episodios fue del 9,7 %, valores que, a los reportados en otros estudios, que oscilan entre 13,5 y 18 % (30, 32). El 75 % de los microorganismos aislados en este estudio fue Gram negativos, mientras que el 25 % fue por Gram positivos, similar a los reportes de otros estudios, en los que el 61,5 % (48/78) fue Gram negativos y el 34,6 % (27/78) Gram positivos (4). Tres pacientes presentaron coinfección fúngica con *Fusarium spp* y *Acremonium*, la cual se considera posible contaminación, dada la respuesta favorable de estos pacientes y las altas tasas de mortalidad reportadas en la literatura (35).

La piperacilina-tazobactam es un medicamento con respaldo científico en el manejo inicial del paciente con neutropenia febril (9); las escalas de Charlson y de MASCC son útiles para establecer un pronóstico en los pacientes con NF (1, 10, 36, 37). La piperacilina-tazobactam y el índice MASCC se comportaron como factores protectores y reducen el riesgo de muerte en el paciente neutropénico febril cuando se ajustan por el número y días de NF. Por cada punto que se aumenta el MASCC, se disminuye por día aproximadamente un 40 % el riesgo de muerte. El número de NF y el ingreso a UCI se constituyen en nuestro modelo como las variables predictoras de muerte en el tiempo,

y se ve agravada la situación cuando el paciente tiene alguna comorbilidad y la NF es de mayor duración. El análisis de supervivencia además pudo identificar que el mayor peligro se presenta en los días 30 y 50; pasado este tiempo, el paciente tiene una alta probabilidad de supervivencia.

De acuerdo con lo observado en este estudio, recomendamos utilizar técnicas moleculares para facilitar el diagnóstico y el tratamiento de los procesos infecciosos.

Este estudio tiene limitaciones, debidas a la diversidad de patologías estudiadas, las cuales permiten un amplio abanico de posibilidades terapéuticas en el contexto quimioterapéutico y anti-biótico, por lo que es difícil encontrar estudios que comparen los mismos esquemas de manejo. El espectro de infecciones en estos pacientes es muy variado, por lo cual son necesarios futuros estudios con un número mayor de pacientes que permitan hacer análisis y comparaciones entre los diferentes microorganismos aislados y patologías hematológicas particulares. Si bien este estudio se refiere sólo a la experiencia de tres instituciones de una misma institución prestadora de salud (IPS), se evidencia la importancia de la vigilancia de los episodios de NF para definir conductas locales. Se hace necesaria una vigilancia intensiva y monitoreo estricto de pacientes ingresados a UCI, de la respuesta clínica y paraclínica a politerapia antibiotica empirica, la cual se comporta como factor protector en nuestro estudio. Se hace mandatorio la aplicación del índice de MASCC como parte del monitoreo y vigilancia del paciente con NF por su impacto en la mortalidad. No es posible generalizar, pero lo hallazgos de este estudio pueden ser orientadores para centros que atiendan pacientes oncológicos con NF, teniendo en cuenta que esta es una condición esperada y temida, que requiere exhaustiva vigilancia clínica y tratamiento precoz y oportuno.

Agradecimientos: A Oncólogos de Occidente S.A. por la colaboración en la realización de este estudio.

Conflicto de intereses: ninguno por declarar por parte de los autores.

REFERENCIAS

1. Innes H, Marshall E. Outpatient therapy for febrile neutropenia. *Curr opin oncol.* 2007;19(4):294-8. doi: 10.1097/CCO.0b013e3281214436
2. Vehreschild MJ, Hamprecht A, Peterson L, Schubert S, Häntschel M, Peter S et al. A multicentre cohort study on colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae in high-risk patients

- with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(12):3387-92. doi: 10.1093/jac/dku305
3. 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):e56-e93. doi: 10.1093/cid/cir073.
 4. Mandal PK, Maji SK, Dolai TK, De R, Dutta S, Saha S et al. Micro-organisms Associated with Febrile Neutropenia in Patients with Haematological Malignancies in a Tertiary Care Hospital in Eastern India. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2015;31(1):46-50. doi: 10.1007/s12288-014-0393-1
 5. Krishnamani K, Gandhi LV, Sadashivudu G, Raghunadharao D. Epidemiologic, clinical profile and factors affecting the outcome in febrile neutropenia. *South Asian J Cancer.* 2017;6(1):25-7. doi: 10.4103/2278-330X.202565.
 6. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006;106(10):2258-66. doi: 10.1002/cncr.21847
 7. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis.* 2005;40 Suppl 4:S240-5. doi: 10.1086/427329
 8. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill M, Marti FM, Cullen M, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2010;21(suppl 5):v252-v6. doi: 10.1093/annonc/mdq196
 9. Aynioglu A, Mutlu B, Hacıhanefioglu A. A comparison of the efficacy of piperacillin-tazobactam and cefoperazone-sulbactam therapies in the empirical treatment of patients with febrile neutropenia. *Rev Esp Quimioter.* 2016;29(2):69-75. PMID: 26888338
 10. Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, Henriquez-Camacho C. Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies: A critical review and update. *Adv Hematol.* 2014. doi: 10.115/2014/986938.
 11. Babu KG, Lokanatha D, Lakshmaiah KC, Suresh-Babu MC, Jacob LA, Bhat GR et al. Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary cancer institute in South India: A timeline of clinical and microbial trends through the years. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2016;37(3):174-82. doi: 10.4103/0971-5851.190352

12. Lyman GH, Rolston KV. How we treat febrile neutropenia in patients receiving cancer chemotherapy. *J Oncol Pract*. 2010;6(3):149-52. doi: 10.1200/JOP.091092
13. Puentes GA, Quiroga C, Álvarez CA, Támara JR, Ruiz Á. Características demográficas, morbilidad y mortalidad de los pacientes adultos con neutropenia febril tratados con cefepima. *Rev Chil Infectol*. 2012;29(3):322-8. doi: 10.4067/S0716-10182012000300012
14. Muñoz-Maya OG, Rodelo-Vélez AM, Carvajal JJ, González JM, Jaimes Barragán FA. Características clínicas y microbiológicas de los pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas. *Iatreia*. 2008;21(1-S): S-9.
15. Cortés J, Cuervo S, Arroyo P, Quevedo R. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Rev Colomb Cancerol*. 2003;7(4):5-11.
16. Cortés JA, Cuervo S, Gómez CA, Bermúdez D, Martínez T, Arroyo P. Neutropenia febril en el trópico: una descripción de los hallazgos clínicos y microbiológicos y el impacto de la terapia inapropiada que utilizan en un centro de referencia oncológica en Colombia. *Biomédica*. 2012;33(1):70-7. doi: 10.7705/biomedica.v32i4.750
17. Madrid C, Díaz L, Combariza J, Gálvez K, Olaya V, Ramírez I et al. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Rev chil infectol*. 2013;30(2):195-201. doi: 10.4067/S0716-10182013000200010
18. Martínez JW, Moreno GA, Londoño de Los Ríos PA. Tendencia en el reporte de casos de cáncer en Oncólogos del Occidente, Pereira, Colombia. *Rev Méd Ris*. 2012;18:116-21. doi: 10.22517/25395203.7867
19. Network NCC. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and treatment of cancer-related infections. V. 2.2009. Available online at www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf 2009.
20. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. PMID: 3558716
21. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18(16):3038-51. doi: 10.1200/JCO.2000.18.16.3038.

22. O'Brien TF, Stelling JM. WHONET: an information system for monitoring antimicrobial resistance. *Emerg Infect Dis*. 1995;1(2):66. PMID: 8903165.
23. Kleinbaum DG, Kupper LL, Nizam A, Rosenberg ES. Applied regression analysis and other multivariable methods: Nelson Education; 2013.
24. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. Modern epidemiology: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
25. Cox C, Chu H, Schneider MF, Munoz A. Parametric survival analysis and taxonomy of hazard functions for the generalized gamma distribution. *Stat Med*. 2007;26(23):4352-74. doi: 10.1002/sim.2836
26. Rabagliati R, Bertín P, Cerón I, Rojas H, Domínguez I, Vera Á et al. Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma: Estudio de cohorte en hospitales público y privado de Santiago, Chile. *Rev chil infectol*. 2014;31:721-8. doi: 10.4067/S0716-10182014000600013
27. Gómez-Gonzalez JF, Sánchez-Duque JA. Perfil microbiológico y resistencia bacteriana en una unidad de cuidados intensivos de Pereira, Colombia, 2015. *Rev Méd UIS*. 2018;31(2):9-15.
28. Schwab K, Hahn-Ast C, Heinz W, Germing U, Egerer G, Glasmacher A et al. Tigecycline in febrile neutropenic patients with haematological malignancies: a retrospective case documentation in four university hospitals. *Infection*. 2014;42(1):97-104. doi: 10.1007/s15010-013-0524-x
29. Jacob L, Lakshmaiah K, Govindbabu K, Suresh T, Lokanatha D, Sinha M et al. Clinical and microbiological profile of febrile neutropenia in solid tumors and hematological malignancies at a tertiary cancer care center in South India. *Indian J Cancer*. 2014;51(4):464. doi: 10.4103/0019-509X.175330
30. Demirel A, Tabak F, Ar MC, Mete B, Öngören Ş, Yemişen M et al. Secondary infections in febrile neutropenia in hematological malignancies: more than another febrile neutropenic episode. *Turk J Haematol*. 2015;32(3):243. doi: 10.4274/tjh.2013.0422
31. Marin M, Gudiol C, Ardanuy C, Garcia-Vidal C, Calvo M, Arnan M et al. Bloodstream infections in neutropenic patients with cancer: differences between patients with haematological malignancies and solid tumours. *J Infect*. 2014;69(5):417-23. doi: 10.1016/j.jinf.2014.05.018
32. Başaran NÇ, Karağaoğlu E, Haşcelik G, Tanrıöver MD, Akova M. Prospective evaluation of infection episodes in cancer patients in a tertiary care academic center: microbiological features and risk factors for mortality. *Turk J Haematol*. 2016;33(4):311. doi: 10.4274/tjh.2015.0216
33. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010;116(23):5555-63. doi: 10.1002/cncr.25332

34. Wang L, Barron R, Baser O, Langeberg WJ, Dale DC. Cancer chemotherapy treatment patterns and febrile neutropenia in the US Veterans Health Administration. *Value health*. 2014;17(6):739-43. doi: 10.1016/j.jval.2014.06.009
35. Hahn-Ast C, Glasmacher A, Mückter S, Schmitz A, Kraemer A, Marklein G, et al. Overall survival and fungal infection-related mortality in patients with invasive fungal infection and neutropenia after myelosuppressive chemotherapy in a tertiary care centre from 1995 to 2006. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(4):761-8. doi: 10.1093/jac/dkp507
36. Cataño-Toro D, Martínez JW, Martínez-Muñoz MA, López-Osorio JJ, Marín-Medina DS, Orozco-Hernández JP et al. Factores de riesgo para mortalidad en la infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes oncológicos hospitalizados en tres ciudades de Colombia. *MedUNAB*, 2017; 20(1), 39-47. doi: 10.29375/01237047.2666
37. Trejo-Ayala R, Ramos-Peñafiel C, Santoyo-Sánchez A, Rozen-Fuller E, Olarte-Carrillo I, Collazo-Jaloma J et al. Palliative prognostic index and Charlson comorbidity index as predictors of mortality in acute lymphoblastic leukaemia patients who are candidates for palliative care. *Rev Med Hosp Gen (Mex)*. 2016; 81(2): 79-85. doi: 10.1016/j.hgmx.2016.09.008