



**Facultad de Medicina
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**

**“NEUTROPENIA FEBRIL DE ALTO RIESGO EN TRATAMIENTO DE
QUIMIOTERAPIA INTENSIVA”**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidades en:
Medicina Interna



Presenta:
Rocio Edith López Sánchez

Asesor Experto de Tesis:
Dra. Lourdes Esthela Juan Lén Chang

Asesor Metodológico de Tesis:
Dra. María del Rocio Hernández Morales

H.Puebla de Z. Febrero 2025



**Facultad de Medicina
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla**

**“NEUTROPENIA FEBRIL DE ALTO RIESGO EN TRATAMIENTO DE
QUIMIOTERAPIA INTENSIVA”**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidades en:
Medicina Interna

Presenta:
Rocio Edith López Sánchez

Asesor Experto de Tesis
Dra. Lourdes Esthela Juan Lén Chang

Asesor Metodológico de Tesis
Dra. María del Rocio Hernández Morales



H.Puebla de Z. Febrero 2025



FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Por medio de la presente me dirijo al Comité de Investigación del Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N., para informar que autorizo la impresión de Tesis denominado:
NEUTROPENIA FEBRIL DE ALTO RIESGO EN TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

Con número de registro: **HGSP-004-2024**

Del Dr. **ROCIO EDITH LÓPEZ SÁNCHEZ**

Para la obtención del título de la Especialidad de **MEDICINA INTERNA**

Fecha: **FEBRERO 2025**

Director de Tesis

Loides Esthela Joan Lien Chang

Nombre

[Firma]
Firma

Asesor Metodológico

María del Rocío Hernández Morales

Nombre

[Firma]
Firma

Se autoriza impresión de Tesis

[Firma]

FECHA: Febru 10 2025

DR. JOSE EMILIO GERARDO RODRIGUEZ AGUILAR
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mis padres Rodrigo y Carmen, por su apoyo incondicional, por su amor, por su entrega y dedicación, por ser una fuente de motivación constante, sin ellos esto no hubiera sido posible.

Agradecer a mi hermana Liliana, por ser mi compañera, por ser mi apoyo invaluable, por su comprensión y ánimo constante.

Mi agradecimiento a mis asesoras de tesis, por su orientación, guía, dedicación y brindar los comentarios invaluable para la realización de esta tesis.

A mis compañeros y profesores por el aprendizaje, por las enseñanzas brindadas, estar en esta etapa profesional de mi vida.

ÍNDICE

1. Resumen.....	8
2. Introducción.....	10
3. Antecedentes.....	11
3.1 Antecedentes Generales	11
3.2 Antecedentes Específicos.....	14
4. Planteamiento del Problema.....	33
5. Objetivos	34
5.1 Objetivos Generales.....	34
5.2 Objetivos Específicos	34
6. Material y métodos.....	35
7. Resultados	38
8. Discusión.....	48
9. Conclusiones	54
10. Bibliografía.....	56
11. Anexos.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS

IDSA: Infectious Disease Society of America

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

LMA: Leucemia Mieloide Aguda

LMC: Leucemia Mieloide Crónica

MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer

NF: Neutropenia Febril

PCR: Proteína C Reactiva

NCCN: Red Nacional integral de Cáncer

CAN: Conteo Absoluto de Neutrófilos

ASCO: Sociedad Americana de Oncología

OMS: Organización Mundial de la Salud

CTCAE: Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU.

INEGI: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática

P.O: Vía oral

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory

1. RESUMEN

NEUTROPENIA FEBRIL DE ALTO RIESGO EN TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

Hospital General de Puebla Eduardo Vázquez Navarro

Rocio Edith López Sánchez; Asesor Experto: Dra. Lourdes Esthela Juan Lien Chang; Asesor Metodológico: Dra. María del Rocio Hernández Morales

Correo electrónico: rocio93lopez@hotmail.com

Introducción: La neutropenia febril se define como un pico febril $>38.3^{\circ}$ C o una temperatura $>38^{\circ}$ C sostenida por más de una hora, con un conteo <500 neutrófilos/mm³, o menos de 1000 neutrófilos/mm³ con tendencia a la disminución <500 neutrófilos a las 48 horas. Constituye una complicación frecuente en pacientes hematológicos, que se encuentran en tratamiento con quimioterapia intensiva, es una emergencia médica, implicando un aumento de la morbilidad y mortalidad. Este estudio busca describir las características epidemiológicas y la mortalidad en pacientes con neutropenia febril.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo, en el Hospital General de Puebla "Dr. Eduardo Vázquez Navarro". Se analizaron 68 expedientes de pacientes con neutropenia febril y quimioterapia intensiva entre enero 2023 y enero 2024. Evaluando variables como edad, sexo, comorbilidades, tipo de leucemia, tipo de quimioterapia, recuento absoluto de neutrófilos, fiebre, muerte, días de neutropenia febril, complicaciones, aplicación de factor de crecimiento de colonias granulocíticas.

Resultados: Edad más frecuente, fue de 21-30 años de edad, con una edad promedio de 37.3 años, con una DS ± 17 , en el sexo masculino con un 51%. El diagnóstico más frecuente fue leucemia linfoblástica aguda, en un 70% y la quimioterapia fue Hyper CVAD. Respecto a mortalidad se presentó en un 68%. El tratamiento antimicrobiano de primera línea y mortalidad fue ceftazidima más

amikacina en un 47%, se presentó en neutropenia profunda en el 41%, la mayoría de los pacientes que fallecieron recibieron factor estimulante de colonias granulocíticas, en un 48%.

Discusión: La neutropenia severa y la aplicación o no del factor estimulante de colonias granulocíticas, fueron factores estadísticamente significativos en la mortalidad.

Palabras clave: Neutropenia febril, quimioterapia intensiva, factores epidemiológicos, mortalidad.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer ha ido en aumento tanto a nivel mundial como en México, sobre todo de origen hematológico, entre ellos el incremento de pacientes diagnosticados con algún tipo de leucemia, requiriendo regímenes de quimioterapia intensiva, lo que conlleva al desarrollo de múltiples complicaciones, siendo la más común en este tipo de pacientes la neutropenia febril, considerada como una emergencia médica, predisponiendo a cualquier tipo de infección, generando una creciente en las cifras de morbilidad y mortalidad, es ahí la importancia de instaurar un tratamiento, rápido, oportuno y eficaz.

En México se cuenta con pocos datos estadísticos de pacientes con neutropenia febril, por lo tanto, el presente estudio de investigación, busca analizar y describir las características epidemiológicas, en los pacientes con leucemia aguda y crónica en tratamiento con quimioterapia intensiva, los cuales presentaron neutropenia febril, en el hospital General de Puebla "Dr. Eduardo Vázquez Navarro, además de incluir las comorbilidades, el tratamiento antimicrobiano y el factor estimulante de colonias granulocíticas empleadas en estos pacientes, así como la mortalidad.

Esta investigación parte desde conceptos básicos como la definición de cáncer, neutropenia febril, la epidemiología a nivel nacional e internacional, además de las distintas clasificaciones de neutropenia, la estratificación de riesgo de neutropenia febril, el tratamiento antimicrobiano, el uso de factor estimulante de colonias granulocíticas, basado en guías internacionales, de práctica clínica y consensos.

Generando con la recopilación de datos de pacientes onco hematológicos con neutropenia febril, resultados graficados, discusión con diversos estudios y conclusiones.

3. ANTECEDENTES

3.1 Antecedentes Generales

El término de cáncer se define como la transformación de células normales en tumorales, debiéndose a la acumulación progresiva de las mutaciones, en las diferentes fases de la división celular, sin alguna causa establecida, considerándose multifactorial. **1**

En los últimos años a nivel mundial, ha ido en aumento exponencialmente, de acuerdo al último reporte del GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) y la OMS (Organización Mundial de la Salud), se estimó que en 2023 fueron 19,965 millones de casos nuevos y 9,736 millones a nivel mundial, siendo las primeras causas de morbimortalidad, antes de los 75 años, en 185 países. **68**

La mortalidad registrada en México en 2023, con un estimado de 799 869 de defunciones, entre las cuales EL 44.1% correspondió a mujeres, mientras que el 55.8% a hombres, el 0.1% no se llegó a especificar el sexo de la persona. Siendo de las cinco primeras causas de defunción los tumores malignos, con un total de 91 562. Aquellas entidades federativas, en las que mayormente se presentaron de acuerdo a la tasa no estandarizada por cada 100 mil habitantes fueron Ciudad de México, con 95.1; Colima, con 82.7, y Sonora, con 82.4, mientras las menos fueron Quintana Roo, con 49.2; Guerrero, con 52.1, y con el 58.6 Tlaxcala, **2**

Se espera que estas cifras de mortalidad, aumenten para el año 2040, hasta en un 47%, respecto al 2023, siendo mayor prevalencia en países desarrollados. **2**

La leucemia es la décimo tercera causa de todos los tipos de cáncer a nivel mundial, con un número de casos aproximados de 487 294, mientras que ocupa el décimo lugar de mortalidad mundial, con 305 405 de defunciones, presentándose con mayor frecuencia en hombres con un riesgo estandarizado de 3.7, mientras que en mujeres se presentó un riesgo estandarizado de 2.6, en ambos sexos con un riesgo estandarizado de 3.1, siendo la primera causa de defunción en jóvenes de 15 a 29

años de edad, mostrándose una tasa de 0.36 por cada 10 mil hombres y de 0.25 por cada 10 mil mujeres.**50, 68**

En América Latina de acuerdo al GLOBOCAN, presenta una mortalidad 20977 casos, con un riesgo estandarizado de 3.7 en ambos sexos, mientras que en mujeres 9372 casos, se presenta en el con un riesgo estandarizado de 3.1, en hombres con 11605 casos un riesgo estandarizado de 4.3. **50, 68**

Respecto a GLOBOCAN (2023) la mortalidad en México por leucemia 5126 siendo el 17.9% en ambos sexos, con un riesgo estandarizado es de 3.7, en mujeres con 1978 casos, con un riesgo estandarizado de 3.2, en hombres con 2784 casos, un riesgo estandarizado de 4.2. **50, 68**

La definición de leucemia, es aquel tipo de cáncer que se origina en médula ósea, esta última encargada de la formación sanguínea, también llamadas células madres sanguíneas. De esta manera, cuando hay formación de células sanguíneas cancerosas, estas se llegan a desplazar a las células sanguíneas sanas en médula ósea. Tomando en cuenta la clasificación de las leucemias, estas pueden ser agudas o crónicas, estos dos conceptos se relacionan con el tiempo de progresión de la enfermedad, sin tratamiento. Las formas agudas de leucemia se refieren a una progresión rápida, así como producción de células que no se desarrollan por completo. Estas células inmaduras, no llevan a cabo sus funciones con normalidad. Mientras que las formas crónicas de leucemia, progresan de manera lenta, conllevan a mayor cantidad de células maduras, por consiguiente, pueden realizar sus funciones con normalidad.**4**

Otra de las clasificaciones de las leucemias, que hay que tomar en cuenta, es su tipo de linaje de la cual derivan, es decir si es de origen mielóide o linfóide. Por lo tanto, estos cuatro tipos de leucemias ya descritas son: leucemia mielóide aguda, leucemia mielóide crónica, leucemia linfoblástica aguda y leucemia linfoblástica crónica. Siendo la quimioterapia el pilar fundamental para el tratamiento de las mismas; sin embargo, puede conllevar a un mayor riesgo de complicaciones, ya que genera en el paciente toxicidades limitantes, sobre todo con esquemas a dosis intensivas, ocurriendo con mayor frecuencia durante el primer ciclo de la terapia

citotóxica, lo que predispone a este tipo de pacientes a efectos adversos, como infecciones graves, reducción en la calidad de vida, así como un aumento significativo en los costes en los servicios de salud, generando altas tasas de morbimortalidad.**4**

3.2 Antecedentes Específicos

Las complicaciones infecciosas son una de las causas principales de la morbimortalidad en pacientes con cáncer, sobre todo en enfermedades hematooncológicas, quienes se encuentran en tratamiento con quimioterapia, lo que conlleva a un aumento considerable en los altos costos de salud pública. De acuerdo a las estadísticas del INEGI. **1**

La definición de neutropenia es una disminución absoluta en el RAN de más de 2 desviaciones estándar por debajo de la población normal, considerando que la neutropenia en adultos es < 1800 neutrófilos/mm³ (Carlota, 2019). De acuerdo con las guías la National Comprehensive de Cancer Networks (NCCN), define como neutropenia la disminución de la cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) menor de 500 neutrófilos/mm³ o una CAN menor de 1000 neutrófilos /mm³ y una predicción de que puedan disminuir a <500 neutrófilos en las siguientes 48 horas. Los neutrófilos son fundamentales para proporcionar defensa al huésped contra diversos tipos de infecciones, en particular bacterianas y fúngicas. El riesgo de infección se llega a ver incrementado con la profundidad y la duración de la neutropenia posterior a la aplicación quimioterapia. **3**

La severidad de la neutropenia ha sido clasificada de acuerdo NCCN (la National Comprehensive de Cancer Networks), como se muestra en la **Tabla 1**, así mismo, de acuerdo con los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos de América, la clasifica 4 grados. **Tabla 2. 3,67**

Tabla 1. Clasificación NCCN	
Leve	1000-1500 /uL
Moderado	500-1000/ uL
Severo	500 /uL

Fuentes: Carlota, G (2019). Consensus document of the Spanish society of infectious diseases and. Consenso Español, 149

Tabla 2. Clasificación CTCAE	
Grado 1	1500-2000 /uL
Grado 2	1000-1500 /uL
Grado 3	500-1000 /uL
Grado 4	<500 /uL

Fuentes: Carlota, G (2019). Consensus document of the Spanish society of infectious diseases and. Consenso Español, 149

La neutropenia puede progresar a neutropenia febril, por lo tanto este último concepto, se define cuando se presenta un pico febril $>38.3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ sostenida por más de una hora, con un conteo <500 neutrófilos/ mm^3 , o menos de 1000 neutrófilos/ mm^3 con tendencia a la disminución <500 neutrófilos a las 48 horas, de acuerdo a la IDSA, siendo considerada como emergencia, ya que amenaza la vida del paciente, requiriendo atención oportuna. **32, 49**

La relación cuantitativa entre las cifras de neutrófilos y el riesgo de infección, se estableció por Gerald Bodey, demostrando que los pacientes con neutrófilos $<100/\text{mm}^3$, presentaron un riesgo alto ($>50\%$) de infección respecto a los que presentaban neutrófilos $<500 /\text{mm}^3$, desarrollando infección entre el 10 al 30% mientras que aquellos con un conteo de neutrófilos de 500 y 1500/ mm^3 era del 10%, así mismo el número de infecciones graves con neutrófilos $>1000/\text{mm}^3$ fue relativamente bajo. Con base a este estudio, se estableció que el umbral de riesgo para presentar infección, llegaba a ser elevado con neutrófilos $<500/\text{mm}^3$, con un riesgo incrementado con neutrófilos $<100/\text{mm}^3$. **10**

La mayoría de los pacientes con neutropenia e infección presentan fiebre, aunque ocasionalmente pueden cursar sin ella, particularmente pacientes que estén en tratamiento con corticoesteroides. Los pacientes que presentan neutropenia, con signos y síntomas de infección, en ausencia de fiebre deberán ser considerados como neutropenia febril (lesiones petequiales, hiperventilación con alcalosis respiratoria, trastornos del sensorio, hipotensión, oliguria, trombocitopenia con aumento de fibrinógeno, trastorno de la coagulación e hipotermia). **3,15,23**

Tanto la prevención como el tratamiento de manera oportuna en neutropenia febril son relevantes, ya que las tasas de complicaciones mayores (hipotensión, insuficiencia renal, respiratoria cardiaca aguda) se presenta aproximadamente en el 25-30% de los pacientes con una tasa de mortalidad del 11%. Así mismo en el contexto de sepsis grave o shock séptico la mortalidad puede incrementarse hasta el 50%. **11**

La estratificación de riesgo hace referencia a las complicaciones, en la que se ve incluida la mortalidad del paciente. El primer score se presentó por Tarot y cols en 1988, como se muestra en la tabla 3, en lo que tomaba en cuenta episodios de neutropenia febril, en los que se incluían cuatro grupos de menor a mayor riesgo, siendo el grupo IV los de menor riesgo, posteriormente, en el año 2000, Klastersky y cols, publicaron el score Multinational Association for Supportive Care In Cancer (MASCC), comparando ambos modelos, en el que se mostró que el score MASCC tiene mayor sensibilidad (71% vs 30%) y menor error para la categorización del riesgo que presentan los pacientes; los resultados son similares en el valor predictivo positivo (Consensus of the Chilean Society of Infectious Disease for the management of episodes of febrile neutropenia in adults and children with cancer, 2023).**3**

Las estrategias para disminuir las complicaciones de neutropenia se han evaluado de manera exhaustiva, con una exigencia en el abordaje de manera empírica, tanto en pacientes de bajo como de alto riesgo de complicaciones, por lo que uno de los instrumentos considerablemente más utilizados, es el sistema MASCC (Asociación Multinacional de Tratamiento de Soporte de Cáncer), el cual permite valorar o estratificar el riesgo de pacientes con neutropenia febril, de una manera objetiva y rápida. Toma en cuenta diferentes variables, como se muestra en la Tabla 4. **3,67**

Tabla 3. Clasificación de Talcott	
GRADO	CARACTERÍSTICAS
I	Pacientes hospitalizados (en el momento del inicio de la fiebre)
II	Pacientes ambulatorios con comorbilidad aguda que requiera, por sí sola, hospitalización
III	Pacientes ambulatorios sin comorbilidad, pero con cáncer no controlado
IV*	Pacientes ambulatorios con cáncer controlado y sin comorbilidad
*El grupo IV se considera de bajo riesgo.	

Fuente: Carlota, G (2019). Consensus document of the Spanish society of infectious diseases and. Consenso Español, 149

Tabla 4. Características puntuación MASCC	
Carga de la enfermedad: sin o mínimos síntomas	5
Carga de la enfermedad: síntomas moderados	3
Carga de la enfermedad: síntomas severos	0
Ausencia de hipotensión (sistólica >90mmHg)	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido / enfermedad hematológica sin infección fúngica previa	4
Ausencia de deshidratación	3
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre	3
Edad <60 años	2

Fuentes: Carlota, G (2019). Consensus document of the Spanish society of infectious diseases and. Consenso Español, 149

Se brinda una puntuación al final y se realiza sumatoria de las mismas, siendo el máximo puntaje de 26 puntos, se clasifican en 2 grupos de riesgo: bajo y alto. Los pacientes que cuentan con una puntuación >21 son considerados de bajo riesgo, con una tasa de complicación de aproximadamente del 6%, conllevando a una mortalidad del 1%, así mismo los pacientes de bajo riesgo representan dos tercios de población con neutropenia febril, posiblemente implique tratamiento ambulatorio.

Otro aspecto considerado de alto riesgo para desarrollar algún tipo de complicación, son aquellos con una puntuación <21 puntos, los cuales requieren tratamiento intrahospitalario y administración de antibióticos intravenosos de amplio espectro, presentando una tasa de complicaciones del 49% y mortalidad del 19%. Asimismo, otros puntos a considerar para ser de alto riesgo son: neutropenia profunda (neutrófilos <100 células/mm³) prevista por más de 7 días; evidencia de insuficiencia hepática, considerando alteraciones de valores de aminotransferasa >5 veces de la cifra basal; insuficiencia renal (definida como depuración de creatinina <30 ml/min); existencia de comorbilidad, que no se llega a limitar a inestabilidad hemodinámica, mucositis oral o gastrointestinal que pueda interferir con la deglución, afectación neurológica como cambios en el estado mental, infección de catéter intravascular, así como infiltrado pulmonar, hipoxemia o enfermedad pulmonar crónica subyacente. **3**

La ASCO e IDSA recomiendan el uso de score MASCC, así como el score de CISNE, para pacientes de bajo riesgo. Si los modelos de MASCC o CISNE apuntan un alto riesgo (score MASCC <21 o CISNE >3) es sugerente de hospitalización y con tratamiento de antibioticoterapia intravenosa, siendo pacientes con neutropenia severa <500 células/mm³ durante más de 7 días, con comorbilidades o disfunción hepática o renal. Asimismo, en el paciente de bajo riesgo de complicaciones, el manejo es ambulatorio o el esquema antimicrobiano por vía oral. **3**

Además, se deben considerar factores predisponentes, que suelen ser predictores independientes de complicaciones, estos suelen ser EGOG>2, bronquitis crónica, insuficiencia cardíaca crónica, hiperglucemia, monocitos <200 células/mm³ y estomatitis grado 2 o mayor.**3**

Los factores del huésped que pueden llegar a influir en la susceptibilidad de la infección son la edad, estado funcional, estado nutricional y la presencia de catéteres permanentes. **3,27,33**

Asimismo, el índice Clínico de Neutropenia febril estable (CISNE), se emplea para predecir las posibles complicaciones en pacientes con tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia, en los que se encontraban estables; es considerada

como una herramienta coadyuvante en la toma de decisiones, lo que permite predecir el desarrollo de complicaciones graves, a pesar de la ausencia de criterios de riesgo evidentes (Jimenez, 2016), tomando en cuenta aquellos que puedan presentar desenlaces como arritmias, coagulación intravascular diseminada, abdomen agudo, shock, delirium, sangrado, falla aguda en algún órgano. Estos son clasificados de acuerdo al siguiente puntaje: 0 puntos son clasificados como bajo riesgo, 1 a 2 puntos de riesgo intermedio, >3 puntos alto riesgo de sufrir complicaciones. Entre las diferencias de CISNE y MASCC, el primero utiliza una herramienta inicial en pacientes estables, para evaluar y predecir el estado clínico del paciente, en tanto que la clasificación de MASCC realiza una reclasificación de los pacientes, que se encuentran gravemente enfermos. **49**

Las pautas establecidas por NCCN y ESMO, utilizan índices de riesgo, entre los factores que determinan la evaluación de riesgo inicial, con una puntuación de índice de MASCC < 21 puntos o una puntuación de CISNE >37 puntos para clasificar al paciente como alto riesgo. Así mismo una clasificación baja se MASCC se asoció a una mayor morbilidad y mortalidad en comparación con aquellos que son clasificados como de bajo riesgo. **28**

Existen modelos predictivos de bacteriemia, en los que consideran cinco variables clínicas de fácil acceso, entre ellas quimioterapia más intensiva, menor tiempo desde el diagnóstico, afectación de médula ósea, dispositivo de acceso venoso central y neutropenia febril previa. Se encontró que el riesgo de complicaciones y muerte, aumento en pacientes con bacteriemia tanto en pacientes con bajo y alto riesgo, sobre todo en infección por gramnegativos. Sin embargo, de acuerdo a MASCC en estratos definidos por el estado de bacteriemia no se detectó ninguna diferencia estadísticamente significativa en las tasas de estimación de odds ratios, al comparar las complicaciones, tanto en pacientes con bajo o alto riesgo, concluyendo que MASCC fue discriminante tanto en pacientes con bacteriemia como en los que no. **3,27**

Dado que la estratificación de los factores de riesgo, parece ser esencial para la orientación terapéutica, con la finalidad de mejorar la predicción, los parámetros

como procalcitonina y proteína C reactiva, han sido evaluados como marcadores potencialmente útiles de infecciones graves, un ejemplo de ello, es en los receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas, con una PCR >90 mg/l o una PCT >0.7 ng/dl, en la cual tuvieron alta especificidad y un valor predictivo negativo para el diagnóstico de infecciones bacterianas invasivas, en otro estudio, en población similar, se confirmó el valor predictivo negativo de procalcitonina para bacteriemia por gramnegativos; sin embargo, no hubo diferencias significativas en los niveles de PCR, neopterinina, IL6 o IL8, según la fuente y la etiología de la infección. **27,28**

En pacientes oncológicos, la IL6 y la IL8 permitieron definir un grupo de pacientes con una duración de fiebre más corta y un grupo de infección grave o que presentaban sepsis con hemocultivo positivo, mostrándose la IL6 como el mejor parámetro predictivo; sin embargo, en otro estudio, no hubo diferencias significativas en los niveles de PCR, IL6 o IL8. Por lo tanto, con las diferentes revisiones en la literatura, se concluyó que la PCR podría ser una herramienta útil en la Neutropenia febril. **28**

El estudio multivariado de Uys et al., intentó combinar todos los marcadores biológicos, previamente comentados, con el índice de riesgo de MASCC; sin embargo, ninguno de los parámetros de laboratorio eran una variable precisa e independiente para poder predecir la resolución de la neutropenia febril, con o sin complicaciones o muerte. De los distintos parámetros de laboratorio, la procalcitonina tuvo asociación más fuerte con la puntuación del índice de MASCC. La conclusión de este estudio fue que la puntuación del índice de riesgo de MASCC era un predictor útil del resultado, mientras que las mediciones de la procalcitonina, IL6, IL8 tenían un valor limitado. Otro de los estudios que comparó estos parámetros fue Santoya et al., con la finalidad de evaluar los factores predictivos de sepsis severa al inicio de neutropenia febril, concluyendo que la edad mayor de 12 años, valores de PCR >90 mg/dl e IL8 > 200-300 pg/ml durante la admisión hospitalaria, fueron predictores de sepsis; asimismo, identificaron hallazgos clínicos y de laboratorio tempranos asociados significativamente con la muerte en una etapa

posterior (cifras absolutas bajos de neutrófilos y monocitos), valores elevadas de nitrógeno ureico en sangre y PCR, siendo la bacteriemia la más frecuente. **29,61**

La evaluación inicial en aquellos pacientes que presentan neutropenia febril, deben incluir historia clínica completa, examen físico y pruebas de laboratorio, entre ellos hemocultivos. **27, 56**

Por lo que una de las estrategias de prevención es la profilaxis antimicrobiana, que tiene como objetivo cubrir las infecciones que causan la mayor tasa de morbilidad y mortalidad en pacientes con NF, esto va a depender del riesgo general de infección y/o del estado de la enfermedad. Según las pautas recientes, se consideran pacientes de bajo riesgo (neutropenia <7 días), a menos que haya presentado infección o reactivación previa del herpes simple; asimismo, para riesgo intermedio (neutropenia anticipada durante 7 a 10 días, ejemplo de ello son autotransplante de células progenitoras hematopoyéticas, linfoma, mieloma, múltiple, leucemia linfocítica crónica, terapia con análogo de purinas, considerado de alto riesgo a pacientes con neutropenia anticipada durante >10 días, trasplante, leucemia aguda, terapia con alemtuzumab y enfermedad de injerto contra huésped moderada a grave. **10,56**

La mayoría de los estudios recomiendan ampliamente la quimioprofilaxis con fluoroquinolonas, ya que reducen la incidencia de infecciones, así como la mortalidad relacionada con la infección; sin embargo, una de sus limitantes es la aparición de cepas resistente a las mismas. Las directrices de la EORTC (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer) y la ASCO (Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica), recomiendan que se limite el uso de profilaxis antibacteriana a pacientes con alto riesgo de neutropenia febril, mientras que las recomendaciones de la Red Nacional integral de Cáncer (NCCN), considera la profilaxis bacteriana, en la cual se debe de incluir fluoroquinolonas con cobertura antipseudomona durante la neutropenia, así como profilaxis fúngica y profilaxis viral esta última, sobre todo, en períodos de neutropenia o en reactivación del Virus del Herpes simple. Sin embargo, existen variaciones significativas entre los estados patológicos, los regímenes de quimioterapia, los protocolos específicos

de las diferentes instituciones y los factores específicos del paciente. A pesar de ello, las actualizaciones más recientes de Cochrane todavía recomiendan el uso de quinolonas como profilaxis en pacientes con cáncer, sometidos a tratamiento con quimioterapia intensiva. **28,37.**

Otra estrategia de prevención es el uso de factor estimulante de colonias granulocíticas, para regímenes de quimioterapia con una tasa elevada de neutropenia febril (>20%), se recomienda encarecidamente el uso del mismo en pacientes con una tasa de neutropenia febril intermedia (10-20%), en pacientes que tienen uno o más factores de riesgo independientes, como quimioterapia y/o radiación previa, neutropenia persistente, afectación de la médula ósea por malignidad, cirugía reciente o heridas abiertas, insuficiencia renal o hepática, quimioterapia a dosis completas en mayores de 65 años. Para aquellos que cursan con neutropenia febril de bajo riesgo (<10%) no se recomienda el uso profiláctico o de forma rutinaria. Asimismo, si un paciente desarrolla neutropenia febril, posterior de un ciclo de quimioterapia a pesar de la aplicación de factor de crecimiento de colonias granulocíticas profiláctica, se debe reevaluar la dosis o el régimen de quimioterapia. En caso que el paciente desarrolle neutropenia febril después de un ciclo de quimioterapia sin factor de crecimiento de colonias granulocíticas, se deberá considerar la incorporación profiláctica para ciclos posteriores, ya que el riesgo de neutropenia febril es máximo posterior al primer ciclo de quimioterapia, por lo tanto, tiene sentido la profilaxis primaria en este tipo de pacientes. Mientras que la profilaxis secundaria, es decir aquellos pacientes que se les ha administrado factor estimulante de crecimiento de colonias granulocíticas posterior al ciclo de quimioterapia, después un cursar con neutropenia febril, su indicación se basa solamente si no es deseable en una reducción de la dosis por debajo del umbral o un retraso en la administración de la quimioterapia, un ejemplo de ello es en el tratamiento con intención curativa. Son pocas las complicaciones asociadas con la administración del factor estimulante de colonias granulocíticas, siendo el efecto adverso más común el dolor óseo de intensidad leve a moderado. Se puede confirmar el éxito de profilaxis primaria con factor estimulante de colonias granulocíticas en más >50% de los pacientes. El resumen del riesgo de infección

de acuerdo con la enfermedad y su tipo de tratamiento se muestra en la Tabla 5.
3,10,63,66

Tabla 5. Riesgo de infección

Riesgo	Enfermedad y/o terapia
Bajo	Neutropenia esperada <7 días Regímenes de quimioterapia estándar para tumores sólidos
Intermedio	Neutropenia esperada entre 7 y 10 días Trasplante autólogo Linfomas Mieloma Múltiple Leucemia linfocítica crónica Uso de análogos de las purinas: Fludarabina, clofarabina, nelarabina
Alto	Neutropenia esperada >10 días Trasplante alogénico Quimioterapia de Inducción y/o consolidación para leucemia aguda Terapia con alemtuzumab

Fuente: Carlota, G (2019). Consensus document of the Spanish society of infectious diseases and. Consenso Español, 149

Diferentes guías recomiendan el uso de terapia antibiótica empírica, basada en fármaco antipseudomona, recomendando el uso de terapia combinada, en caso de complicaciones graves o situaciones particulares, ya que la mayoría de los pacientes (60%) no tendrán datos clínicos de infección o un cultivo positivo (10-25%) de los casos. En el paciente neutropénico, el esputo purulento se presenta en el 8% de los casos con neumonía bacteriana, aún incluso con una radiografía de tórax convencional normal, sobre todo cuando cursan con infección fúngica; asimismo, solo presentan piuria el 11% en infecciones urinarias, por lo que se deberá solicitar examen general de orina y urocultivo como protocolo de estudio.

Como consecuencia, el manejo de un paciente neutropénico debe realizarse rápidamente, con seguimiento a base de un protocolo, incluso cuando no haya evidencia de infección. **8,15**

Los pacientes considerados como de bajo riesgo, se pueden considerar los siguientes esquemas de antibioticoterapia como se muestra en la tabla 6. **67**

Tabla 6. Neutropenia febril de bajo riesgo	
<ul style="list-style-type: none"> Amoxicilina-ácido clavulánico 500 mg /8 h p.o. + Ciprofloxacino 750 mg/12 h p.o. <p>Si alergia a penicilina: La mayoría de pacientes con alergia a penicilina pueden recibir cefalosporinas. En estos casos se recomienda valoración urgente por Alergología antes del alta, y si se confirma la tolerancia a cefalosporinas, tratamiento oral con cefixima 400mg/24h + ciprofloxacino 750 mg/12h p.o.</p> <p>En caso de alergia confirmada a penicilina con historia de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia) o si no se puede descartar alergia a todos los betalactámicos: Aztreonam 2 gr/8 h i.v + amikacina 20 mg/kg/d iv</p>	<p>Extraer hemocultivos y programar revisión en 24-48 h en Hospital de día.</p> <p>Puede darse el alta tras 4-24 horas de Observación o tras 24-48 h de ingreso hospitalario.</p> <p>Programar revisión en 24-48 h en Hospital de día.</p>

Fuentes: Alison G. Freifeld, Eric J, Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2020 Update by the Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases

Las pautas establecidas de la ASCO (American Society of Clinical Oncology), recomiendan que la primera dosis de antibióticos, se administre con urgencia, dentro de la primera hora -denominada “la hora dorada”, después del pico febril, lo cual es muy importante, ya que se deben tomar medidas para garantizar que puedan llevarse a cabo, sobre todo si el paciente no está siendo tratado en la unidad de hematología. De esta forma el inicio temprano de la terapia antibiótica empírica es esencial en pacientes con neutropenia febril, ya que, en caso de no hacerlo, pueden conducir a un desenlace fatal. Esta terapia empírica de neutropenia febril ha sido establecida durante muchos años, sin embargo, su eficacia nunca se ha verificado en distintos ensayos aleatorizados. **23,47,56,67**

Varios Estudios han reportado un incremento en el porcentaje de infección por microorganismos gramnegativos, entre ellos *E. Coli* es la especie aislada con mayor frecuencia en un 32.1%, seguida de *Pseudomona aeruginosa*, *Kleibsiella*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas maltophilas*, siendo este último un patógeno emergente. Detectado en pacientes con cáncer. Una de las mayores problemáticas a nivel mundial es la resistencia de múltiples microorganismos. **3,56,67**

De acuerdo a MASCC, estos pacientes pueden manejarse de forma segura con antibióticos orales y hospitalización temprana. En un estudio reciente se encontró que el 9% que no fueron enviados a domicilio, posterior a observación de 24 horas intrahospitalaria, desarrollaron complicaciones graves, por lo que dicha observación es importante para poder seleccionar aquellos pacientes que serán dados de alta tempranamente. **47,56,67**

Ocasionalmente, es necesario adicionar otro fármaco, sobre todo en pacientes graves con insuficiencia orgánica múltiple o que tengan una infección que llegue a requerir la administración de un antibiótico específico. Los aminoglucósidos son una buena opción para la terapia dual, sobre todo por su sinergia contra gérmenes gramnegativos y algunos gram positivos, con menor riesgo de resistencia. **47,67**

En pacientes considerados de alto riesgo, en los que existen altas posibilidades de infecciones graves, se debe considerar un esquema antimicrobiano empírico inicial, con amplia cobertura, la recomendación de guía internacionales de primera línea, son cefepime, carbapenémico como lo son meropenem o imipenem y piperacilina con tazobactam. En diversos estudios randomizados, que compran estos últimos antimicrobianos entre sí, no mostraron alguna diferencia significativa. Asimismo, la ceftazidima como monoterapia evaluada en distintos estudios, en la que se demuestra menor éxito en el tratamiento con los previamente mencionados, también se ha comparado ceftazidima más amikacina versus piperacilina con tazobactam en la que no se llegó a mostrar diferencias significativas en su efectividad. Sin embargo, en aquellas regiones en donde existe alta prevalencia por bacterias productoras de BLEE, se recomienda no utilizarse de manera empírica cefalosporinas o piperacilina con tazobactam. **6,47**

La vancomicina no se recomienda como régimen de antibiótico inicial para la neutropenia febril, debe considerarse para indicaciones clínicas específicas como en infección relacionada con el catéter, infección de piel o tejidos blandos, neumonía o inestabilidad hemodinámica. De acuerdo a diversas guías, se recomienda la asociación de vancomicina, linezolid o daptomicina en aquellos pacientes en los que se sospeche de sepsis, inestabilidad clínica, bacteriemia por cocos Gram positivos, infección de tejidos blandos y piel, mucositis grado 3 e infección osteoarticular. **47,56,67**

Se debe de reevaluar el tratamiento establecido, debiéndose realizar entre los 2 y 4 días de haber iniciado el tratamiento antibiótico inicial, siendo guiada por datos clínicos y microbiológicos. El esquema que se estableció de manera inicial, deberá modificarse de acuerdo a los resultados de cultivos o el sitio de infección. **47**

El tratamiento establecido en los pacientes considerados como de alto riesgo, se muestra a continuación en la tabla 7: **47,67**

Tabla 7. Neutropenia febril de alto riesgo

- Cefepime, ceftazidima, piperacilina-tazobactam y meropenem deben administrarse en perfusión extendida tras la primera dosis.
- Puede o no añadirse aminoglucosidos
- Vancomicina debe administrarse con dosis de carga de 25 mg/kg y monitorizar los niveles plasmáticos.

Fuentes: Alison G. Freifeld, Eric J, Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2020 Update by the Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases.

Una de las grandes problemáticas en pacientes con neutropenia febril, es que no se identifica alguna etiología infecciosa aproximadamente en el 40 al 50%, las infecciones clínicamente documentadas sin un patógeno asilado, llega a ocurrir en el 20 a 30% de este tipo de pacientes, siendo más común en el tracto respiratorio inferior, tracto gastrointestinal y la piel. Mientras que las infecciones identificadas microbiológicamente representan un 20 a 25%. En caso de que se llegue a documentar el foco infeccioso, el esquema de antibioticoterapia debe ser dirigido,

se establece el esquema de antimicrobiano, con o sin foco infeccioso, como se muestra a continuación en la tabla 8. **47, 67**

Tabla 8. Tratamiento antimicrobiano con y sin foco infeccioso		
Síndrome	Tratamiento	Comentarios
<p>Fiebre sin focalidad *La mayoría de las infecciones de CVC cursan sin signos locales. Sospechar el origen en CVC en pacientes sin otra focalidad alternativa hasta recibir el resultado de los hemocultivos diferenciales.</p>	<p>Cefepima 1 2 gr/8 h i.v – En pacientes con cáncer sólido o con enfermedad hematológica de menor riesgo de complicaciones infecciosas graves (linfoma, mieloma, LLC) que ingresan por neutropenia febril desde Urgencias.</p>	<p>Añadir amikacina 20 mg/kg/24 h i.v en pacientes hematológicos ya ingresados con neutropenia febril, y suspenderla a las 48 h. si el hemocultivo es negativo. Evitar en caso de insuficiencia renal.</p>
	<p>Piperacilina-tazobactam 4 gr/8 h i.v – En pacientes con bajo riesgo de infecciones por bacterias resistentes (no ingresos en los últimos 3 meses, ausencia de colonización o infección por bacterias resistentes, no haber recibido tratamiento antibiótico en el último mes)</p>	

	<p>resistentes (ingresos en los últimos 3 meses, colonización o infección por bacterias resistentes, tratamiento antibiótico en el último mes)</p> <p>Alergia a penicilina</p> <p>-En la mayoría de los alérgicos a penicilina se pueden utilizar cefepime y meropenem.</p> <p>-En caso de alergia confirmada a penicilina con historia de hipersensibilidad inmediata grave (anafilaxia) o si no se puede descartar alergia a todos los betalactámicos: Aztreonam 2 gr/8 h i.v + amikacina 20 mg/kg/d iv</p>	<p>suspenderla a las 48 h. si el hemocultivo es negativo. Evitar en caso de insuficiencia renal.</p> <p>– Solicitar evaluación por la Unidad de Alergia en la valoración inicial al diagnóstico de su enfermedad fundamental, o tan pronto sea posible si no se hizo antes.</p>
--	---	---

Fuentes: Alison G. Freifeld, Eric J, Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2020 Update by the Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases

Tabla 9. Continuación del tratamiento antimicrobiana asociado a foco infeccioso

Síndrome	Tratamiento	Comentarios
<p>Focalidad respiratoria</p> <p>*La ausencia de infiltrado pulmonar en la Radiografía de tórax no excluye el diagnóstico de neumonía en el paciente neutropénico</p>	<p>– Cefepima 1,2 2 gr/8 h i.v</p> <p>+ levofloxacino 500 mg/12 h iv</p> <p>– En pacientes con infiltrado bilateral sin profilaxis adecuada frente a P. jiroveci</p> <p>– Cefepime 2 gr/8 h i.v</p> <p>+ levofloxacino 500 mg/12 h iv</p> <p>+ cotrimoxazol 5/25 mg/kg/6 h iv en ausencia de profilaxis.</p> <p>En epidemia de gripe:</p> <p>– Añadir oseltamivir hasta disponer de la PCR de virus influenza</p> <p>Con sospecha de aspergilosis pulmonar:</p> <p>– Añadir voriconazol 6 mg/kg/iv/12 h. dosis de carga seguida de 4 mg/kg/iv/12 h. dosis de mantenimiento.</p>	<p>-En receptores de trasplante hematopoyético valorar la posibilidad de CMV y VRS.</p> <p>–Sospecha aspergilosis pulmonar:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Pacientes hematológicos con neutropenia profunda prolongada con infiltrado pulmonar y/o galactomanano positivo. · Pacientes con tratamiento esteroideo e infiltrado pulmonar sugestivo (nódulos, cavitación, neumonía necrotizante) o sin respuesta a antibacterianos.
<p>Sospecha de infección catéter venoso</p> <p>*La mayoría de las infecciones de CVC</p>	<p>Cefepima 1,2 2 gr/8 h i.v</p> <p>+ vancomicina 15-20 mg/kg/iv/12 h.</p>	<p>Valorar añadir tratamiento antifúngico frente a Cándida sp</p>

<p>cursan sin signos locales. Sospechar el origen en CVC en pacientes sin otra focalidad alternativa hasta recibir el resultado de los hemocultivos diferenciales.</p>		<ul style="list-style-type: none"> – En pacientes hematológicos ya ingresados con neutropenia febril. – En pacientes que reciban tratamiento esteroideo, nutrición parenteral, tratamiento antibiótico.
<p>–Infección intrabdominal</p>	<p>Piperacilina/tazobactam 2 4/0,5 g/8 h iv</p>	<p>Añadir amikacina 20 mg/kg/24 h i.v en pacientes hematológicos ya ingresados con neutropenia febril, y suspenderla a las 48 h. si el hemocultivo es negativo.</p> <p>Valorar tratamiento quirúrgico en pacientes con infección perianal necrotizante o sin respuesta a antibioterapia.</p>
<p>Infección perineal o mucositis grado III-IV</p>	<p>Piperacilina/tazobactam 2 4/0,5 g/8 h iv</p>	<p>Añadir amikacina 20 mg/kg/24 h i.v en pacientes hematológicos ya ingresados con neutropenia febril, y suspenderla a las 48 h.</p>

		<p>si el hemocultivo es negativo.</p> <p>Valorar tratamiento quirúrgico en pacientes con infección perianal necrotizante o sin respuesta a antibioterapia.</p>
--	--	---

Fuentes: Alison G. Freifeld, Eric J. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2020 Update by the Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases

En caso de que el paciente se encuentre hemodinámicamente inestable con fiebre, el esquema antimicrobiano debe ampliarse contra las bacterias anaerobias y hongos. Se debe de considerar el uso de antimicóticos empíricos de alto riesgo con fiebre persistente después de 4-7 días de antibiótico de amplio espectro y sin existir con foco infeccioso evidente. **27,47,56,67**

Las infecciones fúngicas son de las causas frecuentes en pacientes que presentan neutropenia febril, el uso de antimicóticos no está descrito en el tratamiento inicial de estos, se debe de considerar su uso en ellos, así como en aquellos que persisten febriles a pesar del tratamiento con esquema de antibioticoterapia. Por lo general, el uso inicial de antimicóticos inicia entre los 7 y 10 días tras haber iniciado el antibiótico. Debe mantenerse hasta la recuperación de las cifras de neutrófilos, en algunos casos puede prolongarse hasta 14 días. El antifúngico como tratamiento empírico debe de tener actividad demostrada contra especies más frecuentes presentadas en pacientes como *Cándida* y *Aspergillus*. **47,56**

En aquellos pacientes con infección documentada, la duración del tratamiento se basa en el microorganismo aislado y el sitio de infección, se debe de continuar hasta la recuperación de la neutropenia. En los pacientes con neutropenia febril no identificada se considera adecuado continuar la antibioticoterapia hasta que el

paciente se encuentre afebril por dos días y la cuenta de neutrófilos esté por encima de las 500 células/mm³. **47,56**

Sin embargo de acuerdo a la Guía de Práctica clínica, sobre el uso de agente antimicrobiano en pacientes con neutropenia febril y la IDSA, dan las siguientes recomendaciones, como se muestra en la tabla 10. **24,67**

Tabla 10. Continuidad del tratamiento antimicrobiano.	
Neutropenia febril con o sin focalidad ni diagnóstico microbiológico	Suspender el tratamiento antimicrobiano empírico tras al menos 72 horas de apirexia y de desaparición de los síntomas y signos de infección (en el caso de fiebre con focalidad), si el paciente está hemodinámicamente estable desde su presentación, independientemente del recuento de neutrófilos o de la duración esperada de la neutropenia.
Neutropenia febril con diagnóstico etiológico	Mantener el tratamiento hasta la curación clínica y microbiológica de la infección (resolución de los síntomas y signos de infección y erradicación microbiológica), tras al menos 4 días de apirexia y tras al menos 7 días de tratamiento antibiótico.
En ambas situaciones, si persiste la neutropenia, tras la suspensión del tratamiento se debe mantener una estrecha observación clínica durante al menos 24-48 horas, que permita reiniciar precozmente el tratamiento antibiótico en caso de recurrencia de la fiebre.	

Fuentes: Alison G. Freifeld, Eric J, Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2020 Update by the Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presencia de neutropenia febril, constituye una complicación frecuente en pacientes con leucemia aguda y crónica, que se encuentran en tratamiento con quimioterapia y se vuelve una verdadera emergencia médica. Las infecciones en este grupo de pacientes producen una significativa morbilidad y mortalidad, por lo que su reconocimiento, tratamiento oportuno y eficaz ayudará a mejorar la sobrevivencia de estos pacientes, ya que se ha estudiado, que el inicio de tratamiento con esquema de antibioticoterapia, en la primera hora de fiebre, llamada “hora dorada”, impacta en la evolución de la enfermedad y en la mortalidad

En México se cuenta con escasa información estadística y epidemiológica acerca de las características de neutropenia febril, siendo que esta es una de las complicaciones más graves que conlleva a un aumento mortalidad.

En el Hospital General de Puebla Dr. “Eduardo Vázquez Navarro”, se ha visto un incremento en el número de casos de leucemia tanto aguda como crónica, en la que llegan a presentar neutropenia febril, no se cuenta con un registro de características epidemiológicas ni el registro de la mortalidad secundario a ello, por lo tanto, la finalidad de este estudio, es conocer los datos epidemiológicos entre ellos edad, género, tipo de leucemia predominante, las comorbilidades, el tipo de quimioterapia que se presentan con mayor frecuencia en este hospital durante el periodo enero 2023 a enero 2024, para una intervención oportuna.

Pregunta de investigación.

¿Cuáles son los factores epidemiológicos y la mortalidad asociada en neutropenia febril de alto riesgo, en pacientes adultos hematológicos en tratamiento de quimioterapia intensiva, hospitalizados durante el período de enero 2023 a enero 2024 en el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”?

5. OBJETIVOS:

5.1 Objetivos Generales

Describir las características epidemiológicas y la mortalidad en pacientes adultos hematológicos con neutropenia febril de alto riesgo en tratamiento de quimioterapia intensiva, hospitalizados en el período de enero 2023 a enero 2024 en el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”

5.2 Objetivos Específicos:

- Describir las características epidemiológicas en el paciente con neutropenia febril de alto riesgo con quimioterapia intensiva.
- Evaluar el tipo de tratamiento que con mayor frecuencia se presenta en pacientes con neutropenia febril.
- Describir los antibióticos utilizados en la población en estudio.
- Analizar el porcentaje de mortalidad en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo.
- Examinar las características epidemiológicas que con mayor frecuencia se asocian a la mortalidad en pacientes con neutropenia febril.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Esta investigación se realizó en pacientes que ingresaron al Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”, en el servicio de hematología, con diagnóstico de Leucemia aguda y crónica, en tratamiento a base de quimioterapia intensiva, los cuales desarrollaron neutropenia febril, se tomó el número de registro de pacientes que se requirieron hospitalización durante el periodo enero 2023 a enero 2024.

El tipo de estudio fue Observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal. Se buscó expedientes completos de pacientes, con diagnóstico de leucemia aguda o crónica, en tratamiento con quimioterapia intensiva, que desarrollarán neutropenia febril, de cualquier sexo, mayores de 18 años de edad, que fueron atendidos en el servicio de hematología del hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”, se incluyó comorbilidades, tratamiento, esquema de antibioticoterapia y mortalidad en caso existente. Se analizaron 137 expedientes de los cuales 68 expedientes cumplieron con los criterios de inclusión previamente comentados. Sin embargo aquellos pacientes que cumplían con neutropenia febril y diagnóstico diferente a cualquier tipo de leucemia, así mismo los que tenían un diagnóstico no hematológico, los que fueron trasladados a otra unidad médica, o aquellos pacientes con mortalidad secundarias a causas no hematológicas, fueron excluidos del estudio. Los expedientes que no contaban con la información necesaria para el análisis de las variables fueron eliminados.

Se buscó en archivo general y oncología médica del Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez Navarro”, los expedientes clínicos de los pacientes ingresados, en el periodo comprendido en el estudio y que cumplieron con los criterios de inclusión. Además se solicitó en el área de estadística del hospital previamente comentado, las defunciones para el análisis estadístico.

Los datos obtenidos se registraron en una hoja de recolección de datos. Se creó la base de datos en sistema electrónico, se analizaron los datos obtenidos, se graficó

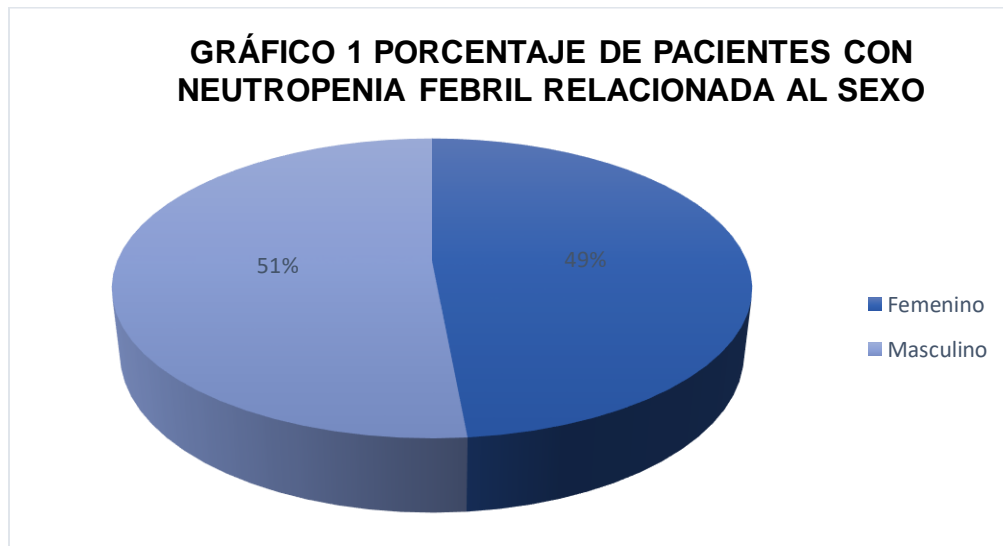
cada uno de ellos, se obtuvieron resultados, lo que permitió examinar y comprar con estudios ya publicados sobre el mismo tema, tanto a nivel nacional como internacional, de esa manera se obtuvieron y se realizaron las conclusiones. La estadística que se utilizó en esta investigación fue mediante el programa SPSS.

BIOÉTICA

Este protocolo de estudio se realizó bajo la confidencialidad de los datos de pacientes (anexo 1) que protege la información de los mismos, basándose en las normas de la Ley General de Salud y en la declaración de Helsinki, siendo estos de los marcos de referencia más utilizados y aceptados a nivel global, ya que la Asociación Mundial Médica como sus diferentes miembros se han concentrado en promover sus disposiciones, en los que resalta la presencia de los principios bioéticos de autonomía, beneficencia, justicia y no maleficencia, con el fin de la protección de la información.

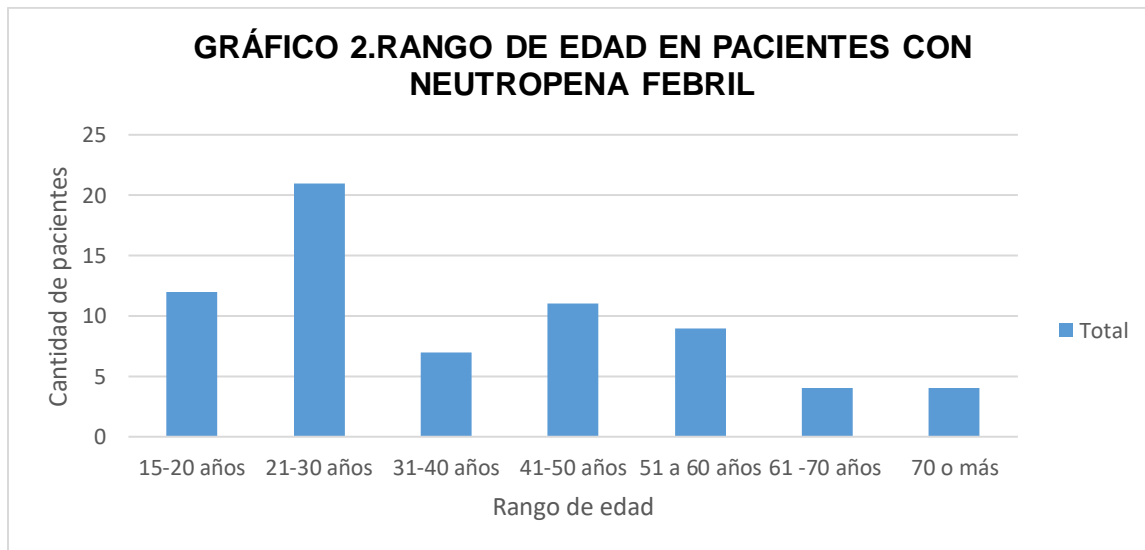
7. RESULTADOS

Al realizar el análisis de datos, se obtuvieron un total de 68 pacientes, de los cuales 35 pacientes fueron hombres, equivalente al 51% de la población estudiada y 33 pacientes fueron mujeres, siendo el 49% del total, de los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, durante el periodo de enero 2023 a enero 2024. Se muestra dicha información en el siguiente gráfico.



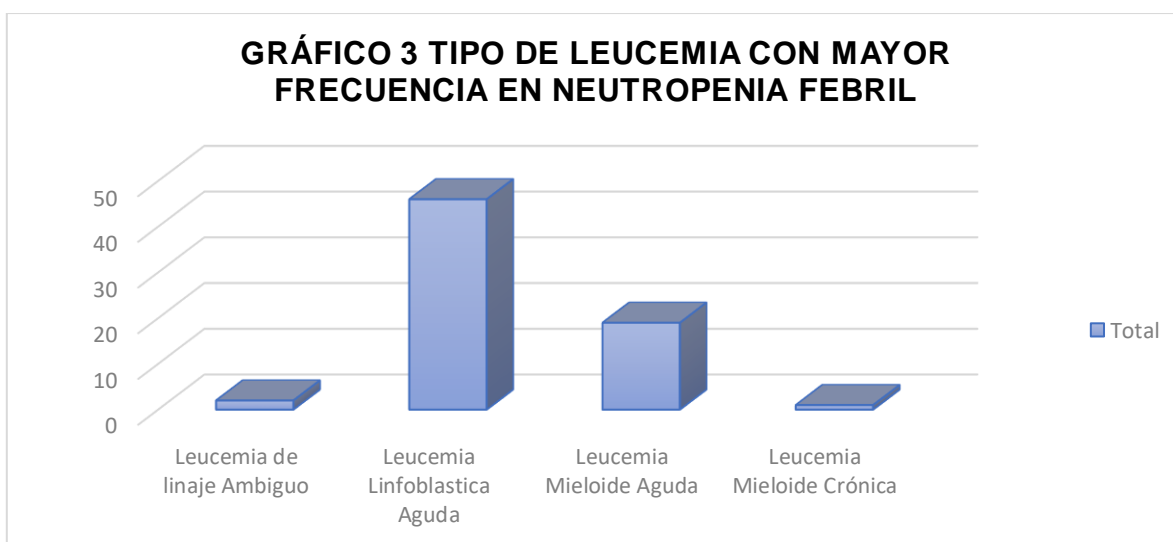
FUENTE: Datos obtenidos por Autor

Se observa mayor frecuencia en pacientes de 21-30 años de edad, seguida de 15-20 años, en menor frecuencia mayores de 61 años, con una media de 37.3 años, con una DS ± 17.3 , como se observa en el gráfico siguiente.



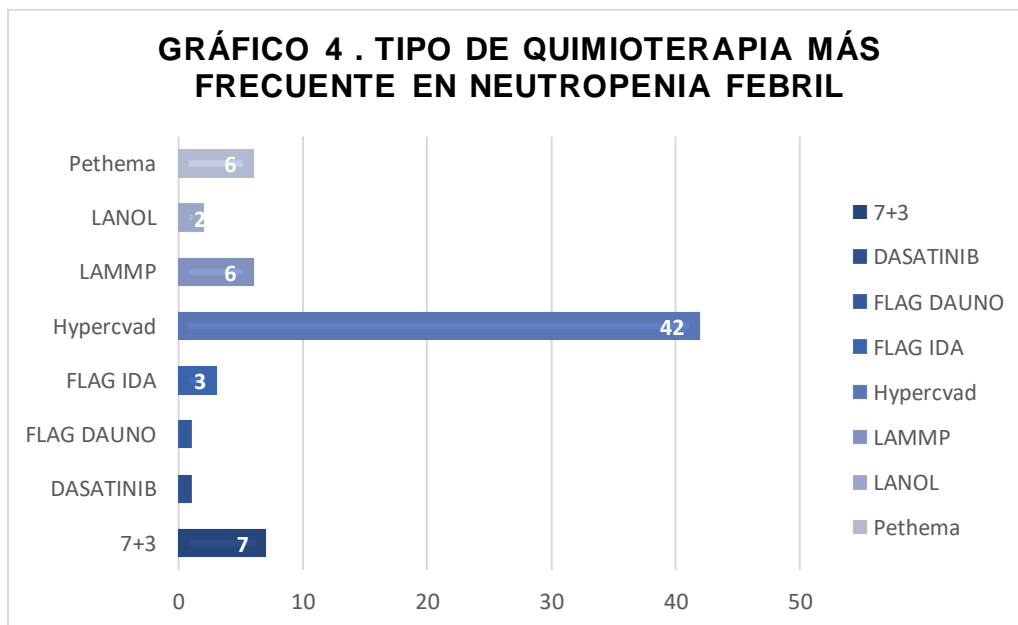
FUENTE: Datos obtenidos por Autor

En esta investigación se mostró que la Leucemia Linfoblástica aguda fue el tipo de diagnóstico más frecuente con neutropenia febril, como se observa en el siguiente gráfico



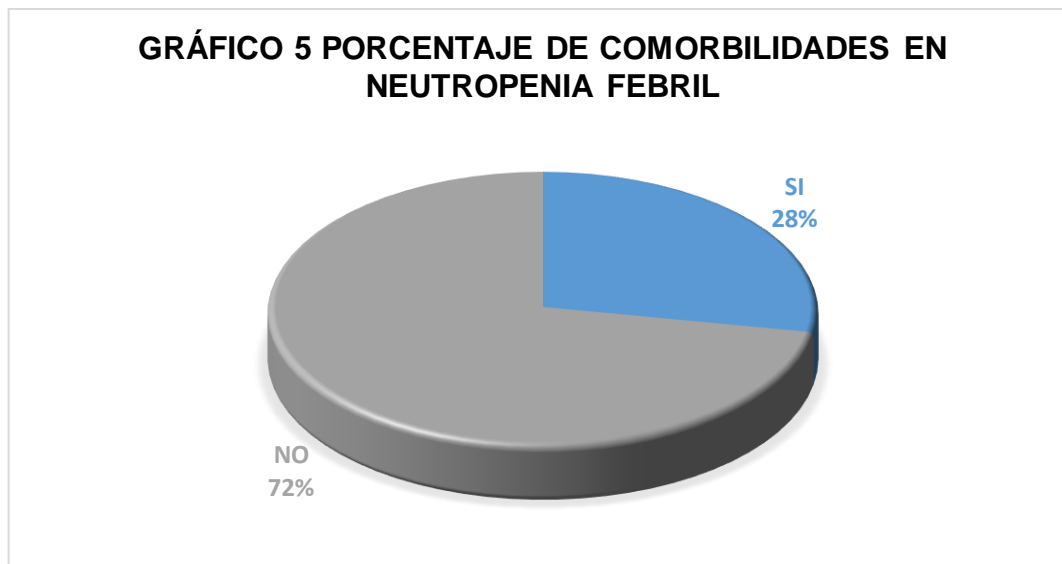
FUENTE: Datos obtenidos por Autor

La quimioterapia Hyper-CVAD fue la que más frecuente se presentó en pacientes con neutropenia febril, mostrado en el gráfico a continuación.



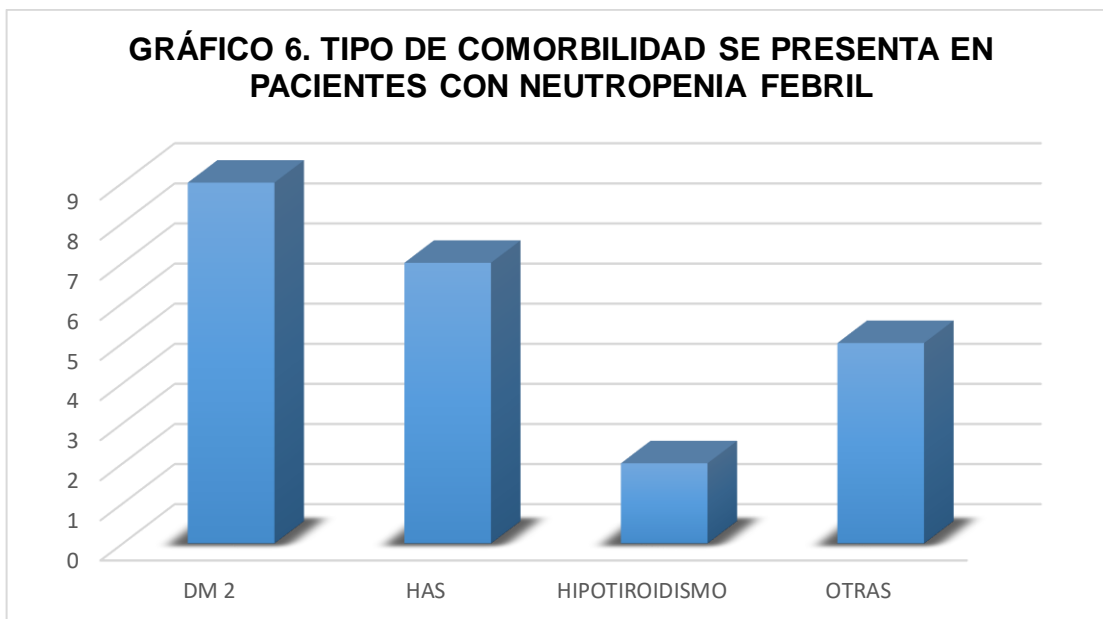
FUENTE: Datos obtenidos por Autor

En este estudio, el 72% de los pacientes con neutropenia febril en quimioterapia de alto riesgo, no presentó comorbilidad alguna, como se muestra en el gráfico siguiente.



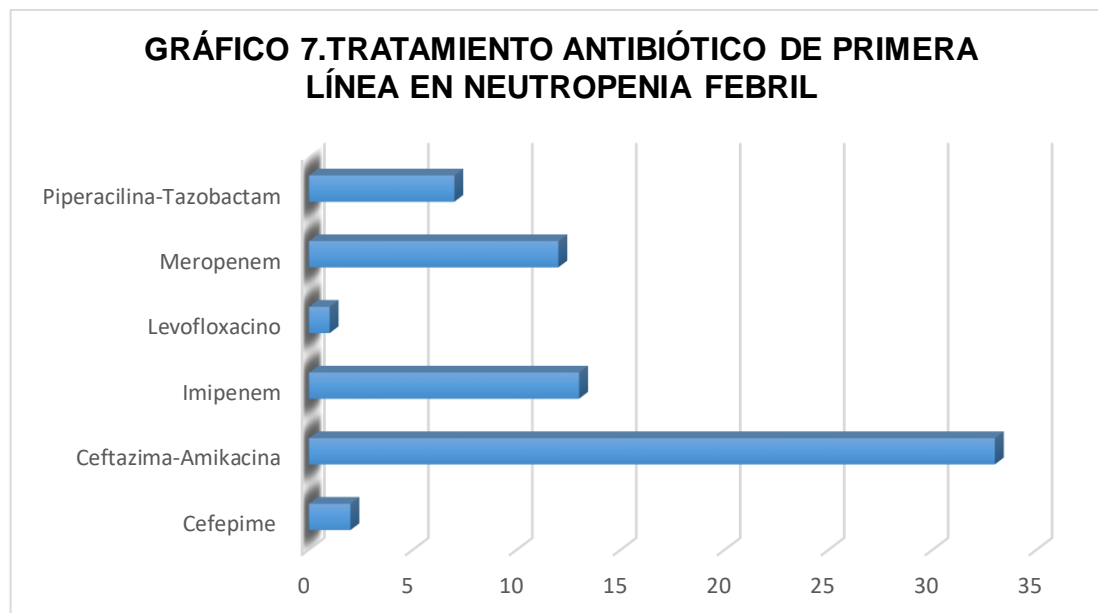
FUENTE: Datos obtenidos por Autor

En esta investigación el 28% de pacientes con neutropenia febril en quimioterapia de alto riesgo, presentó alguna comorbilidad, siendo la Diabetes tipo 2 la más frecuente, como se muestra en el gráfico a continuación.



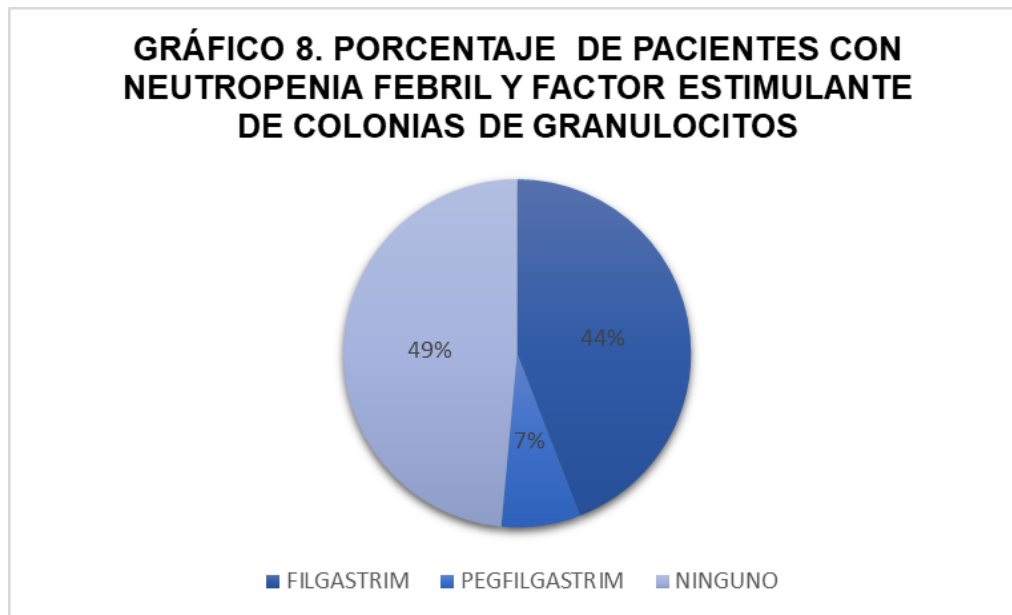
FUENTE: Datos obtenidos por Autor

En el siguiente gráfico se muestra el esquema de antibioticoterapia mayormente utilizado en neutropenia febril con quimioterapia a del alto riesgo.



FUENTE: Datos obtenidos por Autor

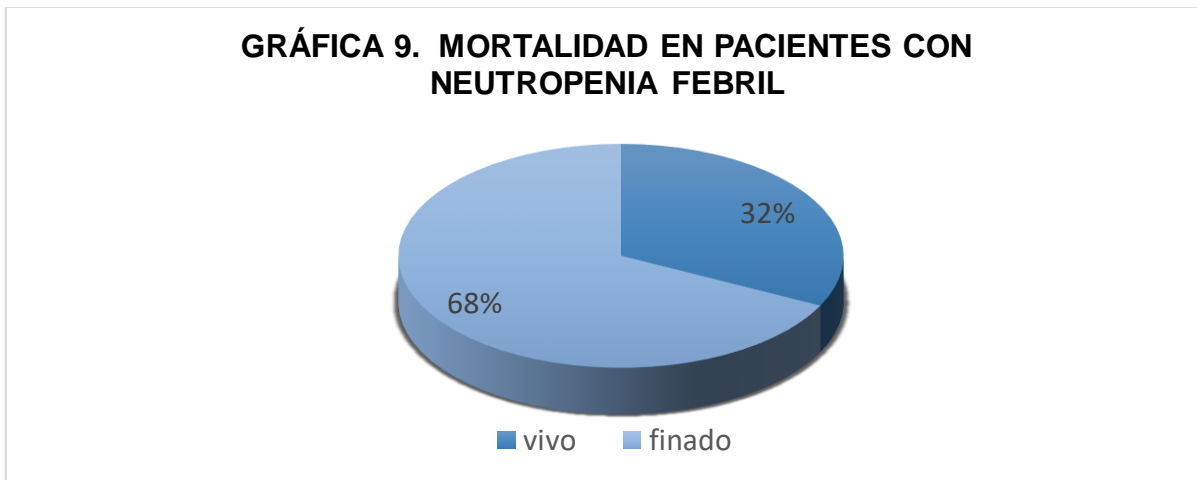
El porcentaje de pacientes con neutropenia febril y quimioterapia de alto riesgo, que recibieron terapia con factor estimulante de colonias de granulocíticas fue de 56 % (35 pacientes), como se muestra en el gráfico.



FUENTE: Datos obtenidos por Autor

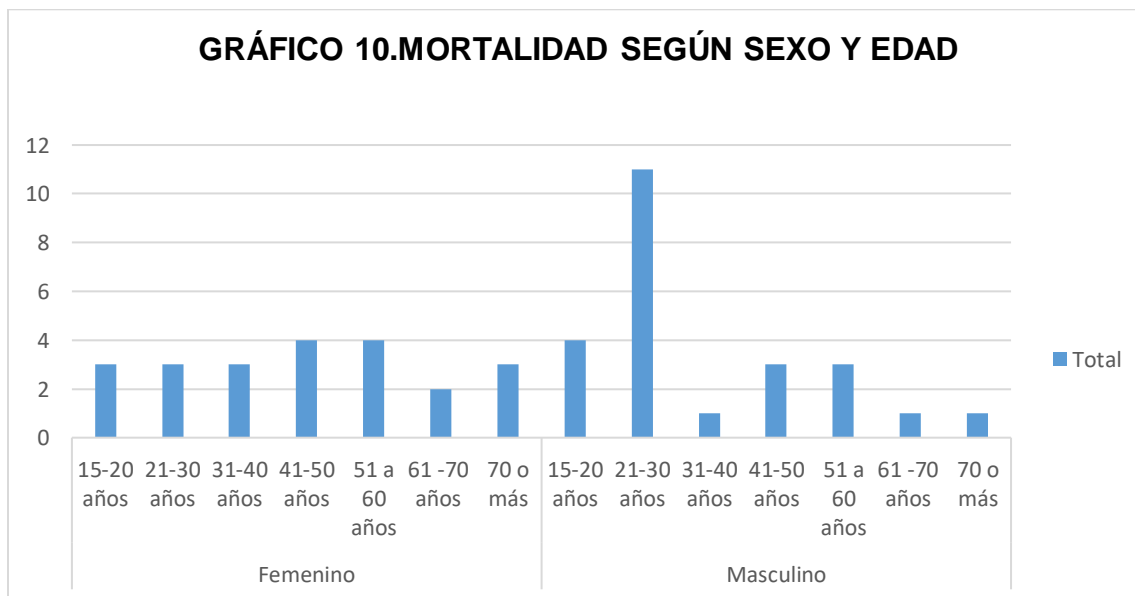
Respecto a la mortalidad asociada a neutropenia febril en pacientes con quimioterapia de alto riesgo, se mostrarán las gráficas a continuación, con descripción previa de las mismas.

De la población total estudiada con neutropenia febril, se encontró mortalidad en el 68%, lo que equivale al 46 de los pacientes, como se muestra más adelante, en el gráfico.



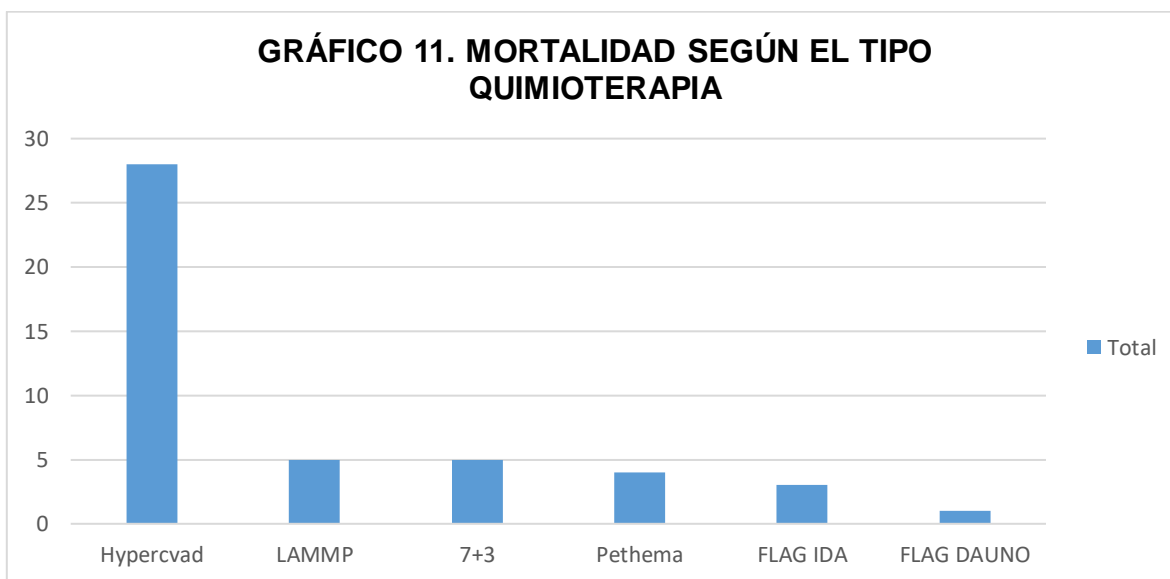
FUENTE: Datos obtenidos por Autor

De acuerdo a las características epidemiológicas que con mayor frecuencia se asocian a mortalidad encontramos las siguientes: edad más frecuente que es de 21 a 30 años, con predominio en el sexo masculino.



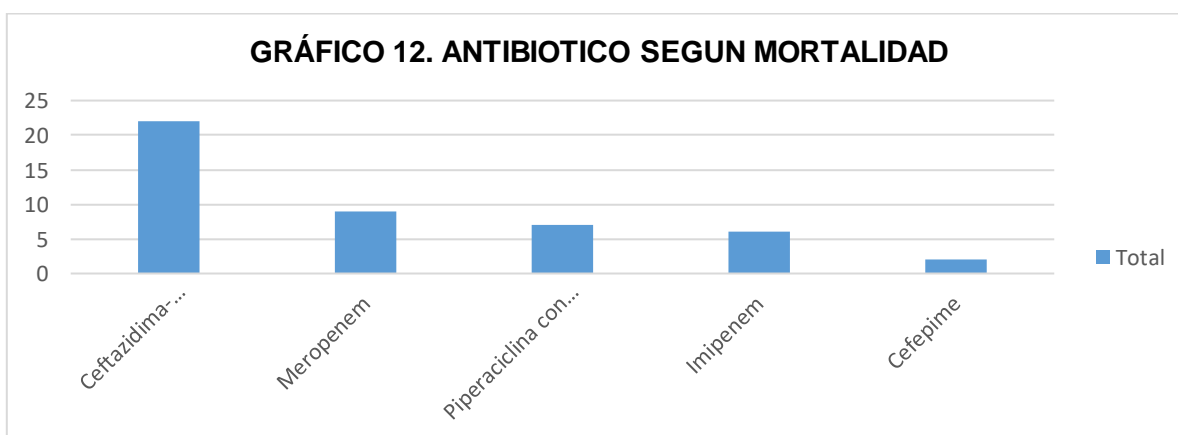
FUENTE: Datos obtenidos por Autor

El tipo de quimioterapia Hyper-CVAD fue la que mayormente se evidenció respecto a mortalidad, como lo muestra en el siguiente gráfico.



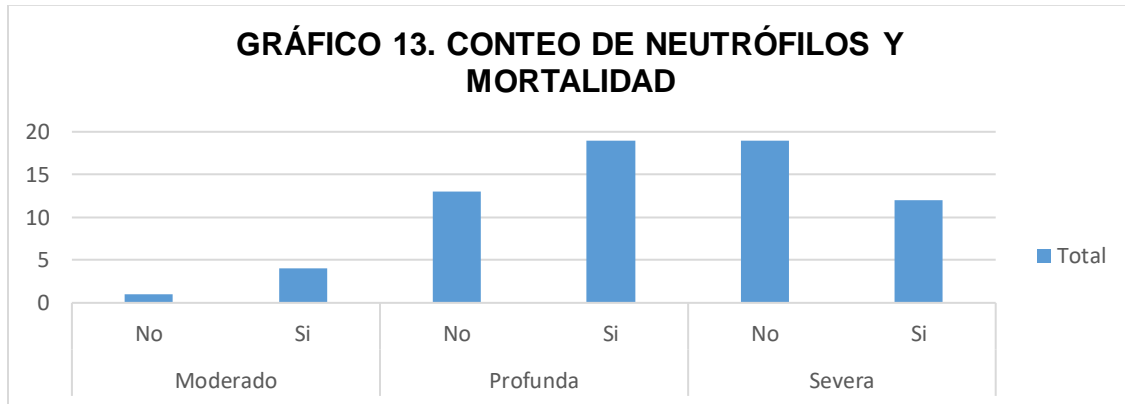
FUENTE: Datos obtenidos por Autor

El esquema de ceftazidima con amikacina es el más frecuente presentando en la mortalidad de nuestro estudio; sin embargo, considerar que la instauración temprana del esquema de antimicrobianos en la “hora dorada”, dora” tiene impacto en la mortalidad; no obstante, el tipo de antibiótico no se ve reflejado como un factor a considerar para el impacto de la mortalidad asociada en neutropenia febril de alto riesgo. Como lo muestra el gráfico siguiente.



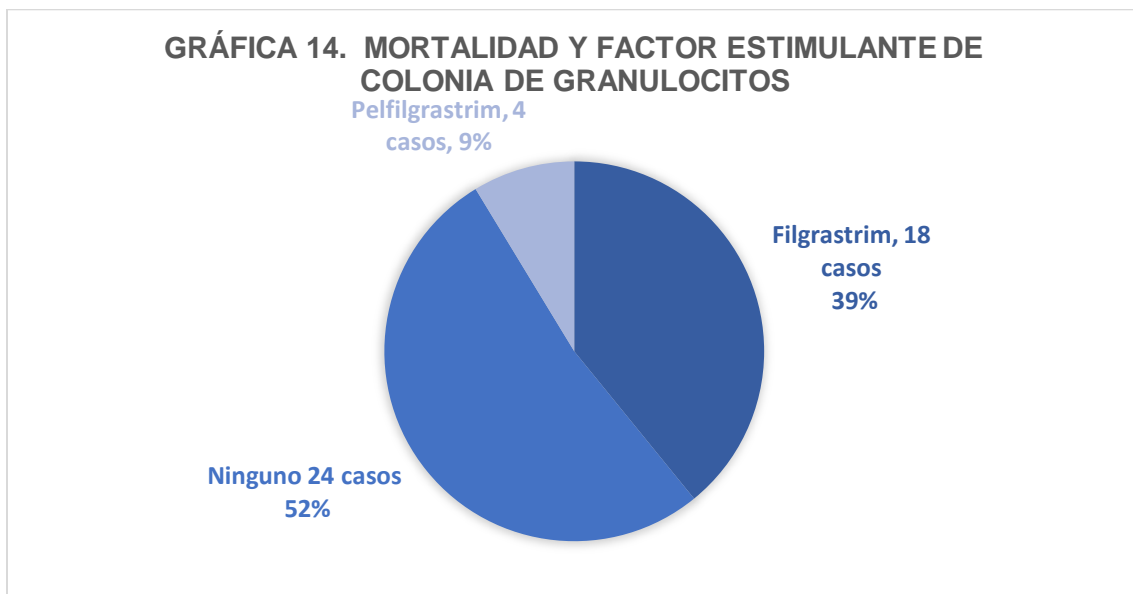
FUENTE: Datos obtenidos por Autor

En el gráfico siguiente, se muestra la clasificación del conteo absoluto de neutrófilos con la mortalidad. En la que se demuestra que la neutropenia severa es el mayor exponente para que el resultado del paciente no sea favorable.



FUENTE: Datos obtenidos por Autor

En este estudio se observa el uso de factor estimulante de colonias granulocíticas y la mortalidad. En que de los 46 pacientes que fallecieron, el 52% no se administró factor de colonias de granulocitos, mientras que el 48% se prescribió el mismo, siendo más frecuente filgrastim con el 39% como se muestra más adelante.



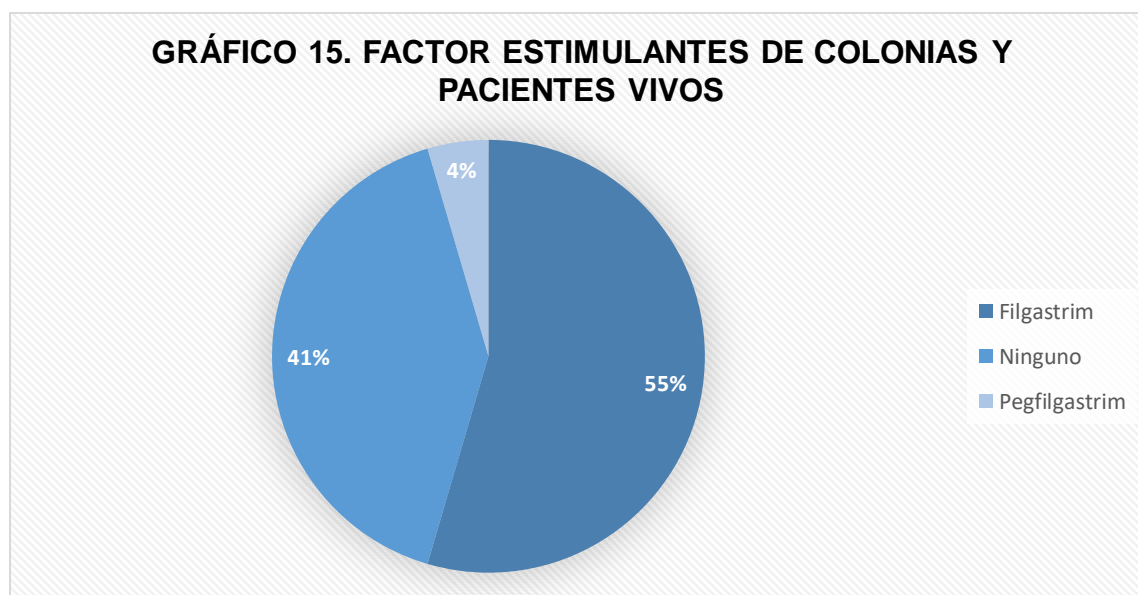
FUENTE: Datos obtenidos por Autor

En la siguiente tabla, se muestran los resultados de la prueba exacta de Fisher. Aunque la proporción de mortalidad es ligeramente mayor en los pacientes, que no recibieron factor de colonias granulocíticas, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.187$).

Prueba de Fisher/ Variables analizadas	Género/ Mortalidad	Comorbilidades/ Mortalidad	Neutropenia profunda/ Mortalidad	Factor estimulante de colonia granulocíticas/ Mortalidad
Prueba exacta de Fisher	.372	.422	.194	.187

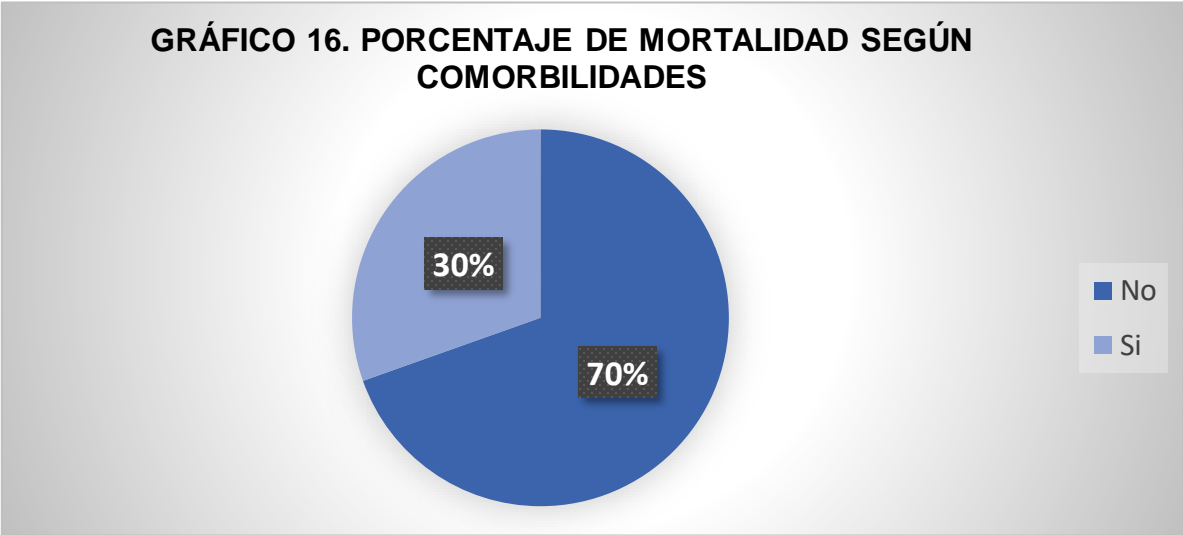
Fuente: Autor

En nuestro estudio, de los 22 pacientes que no presentaron mortalidad, el 55% se prescribió factor estimulante de colonias granulocíticas, siendo el más frecuente utilizado el filgrastim, como se muestra en el gráfico a continuación.



FUENTE: Datos obtenidos por Autor

En el siguiente gráfico, se muestra que el 70% de los pacientes que fallecieron, no presentaron alguna comorbilidad, sin embargo el 30% si la presentaron, siendo la más frecuente la Diabetes tipo 2, de predominio en el sexo femenino.



FUENTE: Datos obtenidos por Autor

8. DISCUSIÓN

La neutropenia febril es de las complicaciones más frecuentes en pacientes hematológicos, asociados a quimioterapia intensiva, lo que conlleva a un aumento de la morbilidad y mortalidad. En este estudio realizado en el Hospital General del Sur en Puebla, México, se analizaron las diversas características epidemiológicas en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda y crónica, con la finalidad de conocer el comportamiento poblacional, de esa manera lograr un diagnóstico y tratamiento oportuno. Al mismo tiempo se determinó la mortalidad que existe en nuestro medio hospitalario. Basándonos en estudios epidemiológicos a nivel mundial, así como en consensos, se logró recabar información, para la comparación de resultados.

De los 68 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en nuestro estudio, de acuerdo a las características epidemiológicas obtenidas, se observó que el 51% eran del sexo masculino, lo que es equivalente a 35 pacientes, mientras del sexo femenino fueron 33 pacientes, lo que resulta el 49%, considerando edad de 15 años en adelante, con una edad promedio de 37.3 años, siendo la edad más frecuente de 21 a 30 años. En un estudio de serie de casos, realizado del 2007-2021 en Nicaragua por Rivas Cindy y colaboradores **62**, en la que la edad media fue de 44 años, predominando en una edad de 38 a 47 años, difiriendo con nuestro estudio, mientras que la edad menos frecuente fue en mayores de 65 años, similar a nuestro grupo de población, presentándose en menor cantidad en mayores de 61 años. Además el sexo con mayor frecuencia fue en masculino en el 53%, y femenino en el 46.2% coincidiendo las cifras con nuestro estudio. En un estudio Colombiano, 2016 **7**, observacional retrospectivo, en 226 pacientes, la mediana de edad fue de 49 años, lo que coincide con el estudio de Nicaragua **62** previamente comentado, pero no con el nuestro, en el que el 53% eran hombres, muy similar a nuestro estudio con un 51%.

El diagnóstico hematológico que con mayor frecuencia se presentó, fue leucemia linfoblástica aguda, en 46 pacientes lo que representa un 70% con este diagnóstico, seguida de leucemia mieloide aguda, en un 27%. En uno de los pocos estudios en

México, como lo es Geographic Hematology, **40** realizado en Monterrey Nuevo León, por Colunga-Pedraza PR, Gómez-Cruz GB, Colunga-Pedraza JE, Ruiz-Argüelles colaboradores, encontraron una prevalencia significativa mayor en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda, lo que coincide con nuestro estudio. En el estudio previamente descrito en Nicaragua, Rivas Cindy y colaboradores **62**, en relación al diagnóstico oncológico mayoritariamente fue leucemia linfoblástica aguda en un 69.9%, seguido de leucemia mieloide aguda en un 13%, coincidente con los resultados de nuestro estudio. El tratamiento de quimioterapia que con mayor frecuencia se presenta es Hyper-CVAD, en un 62% lo que representan 42 pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Se considera uno de los esquemas más populares como primera línea de tratamiento, de acuerdo al reporte original Kantarjian et al. **58** Documentaron una tasa de remisión completa del 92%. En un estudio Realizado en el Hospital General de México, **14** utilizan el esquema de Hyper-CVAD, indicado en leucemia con recaída y tratamiento de primera línea en pacientes menores de 40 años, con adecuado estado funcional y sin compromiso hepático y/o renal. En México se cuenta con poca documentación acerca de Hyper-CVAD como primera línea, publicada por Arteaga-Ortiz y colaboradores, del Instituto Nacional de Nutrición “Salvador Zubirán”, **55** en el que se registró un mayor número de remisiones completas, con este esquema de quimioterapia. Sin embargo en varios estudios la quimioterapia más prevalente es Hyper-CVAD, coincidiendo con nuestro estudio. Al igual que en otros países, así como México, la opinión sobre la eficacia de Hyper-CVAD como primera línea aún está dividida, coincidiendo que la principal limitante es la elevada toxicidad.

El esquema de antibioticoterapia de primera línea, mayormente utilizado en nuestros pacientes con diagnóstico hematológico con neutropenia febril fueron 33 casos, con ceftazidima y amikacina, seguida de carbapenémico, como imipenem con 13 casos y meropenem con 12 casos. En el estudio en Nicaragua, 2017-2021 **62**, la terapia combinada amikacina y gentamicina, fue más frecuente en un 21.5%, lo que difiere a nuestro estudio, sin embargo debe considerarse que en el estudio comparativo, la mayoría de los pacientes eran clasificados como bajo riesgo, así mismo en contradicción a las recomendaciones de las diferentes guías

internacionales **3,10,24** mientras que los antimicrobianos utilizados como terapia dirigida fueron principalmente carbapenémicos como meropenem e imipenem, seguidos de piperacilina con tazobactam, además de terapias combinadas como imipenem más piperacilina con tazobactam o carbapenémico más vancomicina, siendo este último esquema el de mayor frecuencia. En otro estudio en Santiago de Chile **42**, el tratamiento mayormente indicado fue ceftazidime o cefepime, asociado o no aminoglucosidos, coincidiendo con el primer antibiótico y el resto difiere en nuestro estudio.

Respecto a los datos obtenidos de mortalidad en nuestro estudio, fueron 46 pacientes fallecidos con diagnóstico de leucemia aguda como crónica y neutropenia febril, lo equivalente a 68%. Más frecuente en sexo masculino, con un total de 24 pacientes con un 52%, mientras que 22 pacientes eran del sexo femenino en un 48%. La mortalidad que se ha reportado en diversas cohortes **27,64,65** ha sido variable, desde un 10 hasta un 53%, es poca la información que existe de la mortalidad de neutropenia febril en México. En un estudio de cohorte, publicado en 2020, en Paraguay por Real R, Dávalos J. Y colaboradores **19**, se estimó una mortalidad del 30.9% de una muestra de 169 pacientes, lo que se ve un incremento en nuestra unidad hospitalaria, sin embargo considerar que en estos estudios incluyen mayor número de pacientes, con otros diagnósticos hematológicos.

Se evaluó el tipo de quimioterapia asociada a mortalidad, en la que Hyper-CVAD, fue la más frecuente, con 28 casos de los 46 pacientes que fallecieron en nuestro estudio, lo que representa un 60% de mortalidad con este tipo de quimioterapia. Se han demostrado protocolos basados en TOTAL XI de St Jude,**57** se ve la efectividad en los tratamientos de quimioterapia con Hyper-CVAD, sin embargo en México su uso en aplicación es más complicado que otros países, en que se muestra que la mortalidad de Hyper-CVAD durante su administración alcanza hasta el 50% en la mayoría de las instituciones, una cifra alta respecto a los diversos protocolos, entre ellos el TOTAL XV.**57**

El antibiótico más empleado asociado a mortalidad en neutropenia febril, fue ceftazidima amikacina con 22 pacientes de los 46 fallecido con un 47%, en el estudio

de Torres J y et al.**59** Donde se registró una mortalidad del 26.8%, la mitad de ellos presentaron resistencia a cefalosporinas y aminoglucosidos, que aumentó la resistencia a los carbapenémicos, lo que ocasionaría un riesgo independiente de mortalidad. Sin embargo aún se encuentra en debate, además que en los pocos estudios no se ha asociado específicamente un antibiótico a mortalidad.

La piperacilina con tazobactam fue más frecuente utilizado en neutropenia severa, en el estudio de Colombia, de Cataño y colaboradores **12**, este antibiótico previamente comentado fue el más frecuente, consideraron que la piperacilina con tazobactam y el Índice de MASCC, se consideraron como factores protectores y reducen el riesgo de muerte en el paciente con neutropenia febril.

Se obtuvo el conteo de neutrófilos, basándose en la clasificación de NCCN (National Comprehensive Cancer Network) **5**, en la que la mayor asociación con mortalidad fue con neutropenia severa (<100 mm³), en 19 de los casos, lo que representa 41% de mortalidad asociada a neutropenia severa. De los primeros en obtener información de neutropenia febril, en aquellos pacientes con diagnóstico de leucemia, fue Bodey y col,**3,23**, en el que identificó que el porcentaje de infecciones, en este tipo de pacientes, empezaban a incrementar, cuando los granulocitos disminuían por debajo de 1000/ mm³, así mismo si llegaban descender menor a 500/ mm³, aumentaba de manera considerable el riesgo de infecciones graves, siendo que el 50% presentará fiebre como consecuencia de una infección identificada u oculta. Mientras que en un estudio Colombiano, Cataño Toro y colaboradores,**12** reportó que el 51% de los episodios de neutropenia febril cumplía con el criterio de neutropenia febril profunda (recuento de neutrófilos <100 /mm³) con una mortalidad del 18%, lo que significa la similitud en la asociación de neutropenia severa y mortalidad, en la que se muestra una cifra más alta de muertes en nuestro estudio.

En nuestro estudio, de los 46 pacientes que fallecieron, se utilizó factor estimulante de colonias granulocíticas, en el 48%, siendo 22 pacientes, como profilaxis secundaria en quimioterapia de alto riesgo, mientras que el 52% no se prescribió el mismo. En algunos estudios de factor estimulantes de colonias en el paciente onco

hematológico, con neutropenia febril, reducen la duración y la gravedad de la neutropenia, relacionada al tratamiento con quimioterapia, disminuyen el número de hospitalizaciones así como la estancia hospitalaria, sin embargo, no han podido demostrar reducción en la mortalidad general o que se relacione con infección. La American Society of Clinical Oncology (ASCO) y la NCCN (National Comprehensive Cancer Network)⁵ recomiendan evitar el uso rutinario, considerando a los pacientes que sean de alto riesgo, con infección asociada a complicaciones o factores de mal pronóstico clínico o pacientes clasificados con neutropenia prolongada e infecciones graves, documentadas que no suelen responder a la terapia anti microbiana apropiada.⁵⁹ Una revisión de Cochrane en 2005, en 1518 pacientes,³⁴ no mostró una relación significativa sobre la mortalidad pero si en la reducción del tiempo de hospitalización y el tiempo de recuperación en el conteo de neutrófilos, siendo muy similar en nuestro estudio, en el que se encontró poca diferencia en la mortalidad en pacientes que se indicó factor estimulante de colonias, en los que no, sin embargo no obtuvimos el tiempo de hospitalización en nuestros pacientes, para analizar si realmente tuvo impacto, mientras que en un estudio descriptivo, retrospectivo, realizado en el Instituto del Cáncer SOLCA, 2018, incluyeron 112 pacientes ⁶³, fue mayor la estancia intrahospitalaria con el uso de factor estimulante de colonias granulocíticas. En el estudio previamente comentado de Instituto del Cáncer Solca-Cuenca⁶³ la relación entre neutropenia febril y el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas, el más utilizado fue el filgrastim, concordante con nuestro estudio, de acuerdo a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ⁵, faltan pruebas que evalúen el uso de pelfigrastrim. En un estudio Colombiano 2016 ⁴³, comparó el costo efectividad con el uso profiláctico del factor estimulante de colonias en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, en la que concluyó el uso de filgrastim fue la mejor alternativa en términos de costo efectividad, representando un ahorro, por muerte evitada, comparado con el no usarlo.

Las comorbilidades asociadas a mortalidad en neutropenia febril, en este estudio, se presentaron en el 30% de los 46 pacientes que fallecieron, lo que representan 14 pacientes, siendo más frecuente en el sexo femenino 9 casos, mientras que fue

menos frecuente en hombres con 5 casos, en los que destaca la Diabetes tipo 2, seguida de Hipertensión arterial sistémica. En un estudio de cohorte transversal **12**, en Colombia, las comorbilidades asociadas fueron enfermedad coronaria en el 3.6%, falla cardíaca 5.4%, diabetes 5.4%, lo que difiere de nuestro estudio, sin embargo se debe de considerar que además de los diferentes tipos de leucemia, tomaron en cuenta otros diagnósticos hematológicos, lo que puede limitar estos datos. En otro estudio de Colombia, 2016 **7**, las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial en el 22%, infección por VIH en el 6.6%, enfermedad hepática en 6.15 % y diabetes tipo 2 en el 5.3%, difiere de nuestro estudio.

Sin embargo el 70% de los pacientes con neutropenia febril, que fallecieron, no presentaban alguna comorbilidad, por lo que no vemos una relación asociada a entre neutropenia febril y comorbilidades. En el estudio de Martínez Ávila y cols, el 67.7% no presentan ninguna comorbilidad, muy similar a nuestro estudio. **7**

9. CONCLUSIONES

Se ha visto un aumento considerable de los casos de leucemia tanto aguda como crónica en los últimos años, el cual ha requerido el uso de quimioterapias intensivas, conllevando a complicaciones como neutropenia febril, lo que ha generado mayor mortalidad.

1. El tipo de leucemia linfoblástica aguda y el rango de edad de 21 a 30 años que desarrollan neutropenia febril, en nuestro medio, es similar a la literatura establecida
2. Los pacientes que inician terapia antimicrobiana empleada, cumplen con los estándares internacionales y de diferentes consensos, de los cuales iniciada de manera temprana ha tenido mejor pronóstico en nuestra población.
3. Existe poca información en México acerca de la neutropenia febril relacionada con la mortalidad, con una amplia variabilidad de porcentajes, se observa en nuestro estudio un incremento en comparación con otros estudios.
4. No se observó una relación directa entre las comorbilidades y la mortalidad en nuestra población estudiada.
5. La neutropenia severa tiene un impacto en la mortalidad, similar a los diferentes estudios tanto a nivel nacional como internacional.
6. El uso de factor de colonias estimulantes de granulocitos se indicó de acuerdo a las diferentes guías y consensos internacionales, presentando una disminución de la mortalidad ligeramente significativa respecto a los que no se administró, por lo que se deberán realizar más estudios al respecto.

7. La mortalidad observada en pacientes con neutropenia febril y quimioterapia intensiva, puede tener varias explicaciones, entre ellas la identificación por parte de nuestro personal acerca de neutropenia febril, para el inicio del tratamiento oportuno, la realización de cultivo y seguimiento de los mismos, razón de la cual no se analizó en este estudio, la deficiencia que existe de insumos, personal e infraestructura.

8. Otras de las razones que pudo haber tenido mayor impacto en el aumento de la mortalidad en nuestro estudio, fue que se observó el incremento del en el número de casos de leucemia aguda como crónica con respecto a años previos en nuestra unidad hospitalaria.

9. Este estudio tiene limitantes ya que fue un estudio retrospectivo, no puedo modificar variables, sin embargo da pautas para realizar estudios, con una muestra de población mayor para ser validado.

10. BIBLIOGRAFIA

1. ¿Qué es el cáncer? [Internet]. Cancer.gov. 1980
2. Org.mx.https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2024/edr/edr2023_Dtivas.pdf
3. Out patient Management of fever and neutropenia in Adults treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Disease Society of America Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2018
4. American Cancer Society, Leukemia, <https://www.cancer.org/cancer/types/leukemia.html>
5. Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Azanza JR, Candell FJ, Cantón R, Carratalà J, et al. Executive summary of the consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Society of Haematology and Haemotherapy (SEHH) on the management of febrile neutropenia in patients with hematological malignancies. *Enferm infecc microbiol clin (Engl)*
6. Álvarez AM. Consenso de la Sociedad Chilena de Infectología, 2024
7. Arroyave-Ávila D, et al. Características de los pacientes adultos con neutropenia febril en un hospital universitario (Medellín, 2012-2016). *Med UPB* [Internet]. 2019; 38(2):108–13
8. Walkovich K, Boxer LA. How to approach neutropenia in childhood. *Pediatr Rev* [Internet]. 2013
9. Camila TM. Neutropenia Febril inducida por quimioterapia e infecciones asociadas: una revisión de la literatura. *Gaceta Mexicana de oncología*. 2019
10. Carlota G. Consensus document of the Spanish Society of Infectious Diseases and. *Consenso Español*. 2019
11. 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;36(14):1443–53
12. Cataño-Toro D. Neutropenia febril asociada a quimioterapia en pacientes con neoplasia hematológicas de un centro de referencia en Colombia. *Salud Uninorte*. 2020
13. Cho B-J, Kim KM, Bilegsaikhan S-E, Suh YJ. Machine learning improves the prediction of febrile neutropenia in Korean inpatients undergoing chemotherapy for breast cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2020; 10(1):14803
14. Ramos-Peñafiel CO, Cabrera-García Á, Rozen-Fuller E, González-León G, Balderas C, Kassack-Ipiña JJ, et al. Comparación del hyper-CVAD con un régimen institucional en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto en un hospital de México. 2014
15. Christopher G. How we evaluate and treat neutropenia in adults. *Blood Journal*. 2016

16. Manzanares CPR. Neutropenia Febril: caracterización clínica y terapéutica de pacientes atendidos en. *Revista Ciencias de la Salud y Educación Médica*. 2023; 8
17. Constenla Figueiras M. Consenso sobre el manejo Factores de Crecimiento. *Sociedad Española de Oncología Médica*. 2005
18. Cordero H, Staël J, Jerves M, Martínez F. Respuesta a Factores Estimulantes de Colonias de Granulocitos en eventos de Neutropenia Febril en pacientes Oncológicos del Instituto del Cáncer Solca-Cuenca. *Oncol (Guayaquil)*
19. Delor RE. Morbimortalidad en pacientes con neutropenia febril del Hospital Nacional, 2017-2019. *Revista Nacional Itagúa*. 2017
20. Pérez DLG. Neutropenia febril post-quimioterapia en pacientes con hemopatías malignas. 2019.
21. Solomou EE, Salamaliki C, Lagadinou M. How to make the right diagnosis in neutropenia. *Clin Hematol Int [Internet]*. 2021; 3(2):41–6
22. Ferro HH. Actualización del uso de factores hematopoyéticos en hematología. *Terapia de Soporte en Hematología*. 2015; 8.
23. Frefield A. Seom, Obtenido de Fiebre en el paciente oncológico con neutropenia. *Oncología Clínica*. 2005
24. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer :2010 Uptupdate by the infectious Diseases Society of America. *IDSA Guideliness*. 2010; 38.
25. García AI. Mortalidad por Neutropenia febril durante el tratamiento de Inducción de pacientes con leucemia aguda linfoblástica en el servicio de hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza. 2022
26. Garzón J. Uso de antibióticos en neutropenia febril inducida por quimioterapia. *RevColHematolOncol [Internet]*. 2012; 1(4):10–1.
27. Neutropenia febril. El punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2016
28. 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 [Internet]*. 2016; 27(suppl 5):v111–8.
29. Klastersky J. Febrile neutropenia. A critical review of initial management. *Oncology hematology*. 2010
30. Tratamiento de la neutropenia febril: filgrastim y pegfilgrastim. *Revista Científica*. 2013
31. Langa JM. Soporte con Factores estimulantes Granulocitos. Obtenido de *Revisión en Cáncer*. 2020
32. Boxer LA. How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*
33. Nucci M. How I treat febrile neutropenia. *Mediterr J Hematol Infect Dis [Internet]*. 2021; 13(1):e2021025.
34. Mocellin S. For adults with cancer who develop low-risk febrile neutropenia, how does outpatient treatment compare with inpatient treatment? *Cochrane Clin Answ [Internet]*. 2019
35. Madrid C. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica en un periodo de 26 meses en el Hospital Pablo Tobon Uribe. *Revista Chilena de Infectología*. 2013

36. Martínez AR. Infecciones en el paciente Inmunocomprometido. *Medicine España*. 2018
37. Min H. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Adults. *Oncology*. 2023
38. Naurois JD. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2010
39. Aula JF. A namogram for predicting complications in patients with solid tumours and seemingly stable febrile neutropenia. *British Journal of Cancer*. 2016
40. Colunga-Pedraza PR, Gómez-Cruz GB, Colunga-Pedraza JE, Ruiz-Argüelles GJ. Geographic hematology: Some observations in México. *Acta Haematol [Internet]*. 2018; 140(2):114–20
41. Ramón RJ. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología*. (216).
42. Ricardo R. Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma. Estudio de cohorte en hospitales público y privado de. *Revista Chilena de Infectología*. 2014
43. Rincón EJ. Costo Efectividad del Uso Profiláctico del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos en adultos con leucemia Linfoblástica Aguda en Colombia. 2016.
44. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R, et al. EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosis in 1995-1999. Results and comentar. *Euro J Cancer [Internet]*. 2009; 45(6):931–91.
45. Silva CD. Caracterización de la Neutropenia Febril en pacientes con leucemia linfocítica aguda, en quimioterapia del alto riesgo
46. Sofía PL. Distribución geográfica y temporal de las tasas de mortalidad por Leucemia Linfoblástica Aguda. En: Conacyt, Instituto Nacional de Salud Pública. 2020
47. Stohs EJ, Abbas A, Freifeld A. Approach to febrile neutropenia in patients undergoing treatments for hematologic malignancies. *Transpl Infect Dis [Internet]*. 2024;26(2)
48. Thomas L. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. *American Society of Clinical Oncology*; 2023.
49. Thowinson-Hernández MC. Neutropenia febril inducida por quimioterapia e infecciones. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2022.
50. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. *Iarc.fr*. [citado el 21 de noviembre de 2024].
51. Asensio Martín MJ, Hernández Bernal M, Yus Teruel S, Minvielle A. Infecciones en el paciente crítico. *Medicine [Internet]*. 2018; 12(52):3085–96.
52. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: a critical review of the initial management. *Crit Rev Oncol Hematol [Internet]*. 2011; 78(3):185–94
53. Jahn HK, Barraclough S, Currell S, Tighe MP. Febrile neutropenia and refeeding syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed [Internet]*. 2016;101(6):296–303

54. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montañó-Morales EH, Ruiz Argüelles GJ, Best-Aguilera CR, López-Sánchez MdC, Barrera-Chairez E, López-Arrollo JL, Ramos Peñafiel CO, León-Peña A, González-López EE, Rivas-García PE, Tellez-Hinojosa CA, Gómez-De León A, Jaime-Pérez JC, Acute leukemia characteristics are different around the world: the Mexican perspective, *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* (2016)
55. Arteaga-Ortiz L, Buitrón-Santiago N, Rosas-López A, Rosas-Arzate G, Armengolt-Jiménez A, Aguayo Á, et al. Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda. Cohorte 2003-2007 con esquemas de tratamiento Hiper-CVAD y Protocolo 0195
56. Guram S, VEDI A. Managing febrile neutropenia in the UK in 2020. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* [Internet]. 2022;107(2):127–30.
57. Omar AA, Basiouny L, Elnoby AS, Zaki A, Abouzid M. St. Jude Total Therapy studies from I to XVII for childhood acute lymphoblastic leukemia: a brief review. *J Egypt Natl Canc Inst* [Internet]. 2022; 34(1):25.
58. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004 Dec 15
59. Torres-Flores J, Espinoza-Zamora R, García-Méndez J, Cervera-Ceballos E, Sosa-Espinoza A, Zapata-Canto N. Treatment-related mortality from infectious complications in an acute leukemia clinic. *J Hematol (Brossard)* [Internet]. 2020 [citado el 22 de noviembre de 2024];9(4):123–31
60. Ramos Martínez A, Pintos Pascual I, Múñez Rubio E. Infecciones en el paciente inmunocomprometido (I). Paciente neutropénico. Tratamiento esteroideo y otros inmunosupresores. *Medicine* [Internet]. 2018; 12(55):3237–44.
61. Carmona Bayonas A, Herrero Martínez JA, Martínez García J, Marín Vera M, Heras González MD las, Navarrete Montoya A. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica. *Oncol (Barc)* [Internet]. 2006
62. Neutropenia Febril: caracterización clínica y terapéutica de pacientes atendidos en un hospital de referencia nacional [Internet]. *Edu.ni*.
63. Cordero H, Staël J, Jerves M, Martínez F. Respuesta a Factores Estimulantes de Colonias de Granulocitos en eventos de Neutropenia Febril en pacientes Oncológicos del Instituto del Cáncer Solca-Cuenca. *Oncol (Guayaquil)* [Internet]. 2018; 28(3):219–31.
64. Marín K, Caballero H, Unigarro L, Del Pozo G, Montero N, Simancas Racines D. Predictores de Mortalidad en Infecciones de Pacientes Neutropénico Febriles Críticos. *Oncol (Guayaquil)* [Internet]. 2018; 28(2):128–37.
65. Original A. Neutropenia febril post-quimioterapia en pacientes con hemopatías malignas [Internet].
66. Morgan-Villela G1, Nambo-Lucio MJ2 , Reynoso-Noverón N3, Análisis económico del uso profiláctico de factores estimulantes de colonias para prevenir eventos de neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia mieloablativa, *GAMO Vol. 8 Núm. 1*, enero – febrero 2009

67. Freifeld AG. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2020 Update by the Infectious Diseases Society of America Clinical Infectious Diseases.
68. Cancer Today [Internet]. Iarc.fr. [citado el 3 de diciembre de 2024].

11. ANEXOS

MODELO DE CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-INVESTIGADORES/AS

Puebla, Puebla., a 15 de Febrero de 2024

Yo Rocio Edith López Sánchez investigador/a del Centro de Investigación hago constar, en relación al protocolo No. _____ titulado:

MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES ADULTOS CON NEUTROPENIA FEBRIL CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA Y/O CÓNICA DE LA UNIDAD DE HEMATOLOGÍA, HOSPITALIZADOS DURANTE EL PERIODO ENERO 2023 A ENERO 2024 EN EL HOSPITAL GENERAL DEL SUR

que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e



Rocio Edith López Sánchez

(firma y nombre del Investigador/a)

