



BUAP

Facultad de Medicina

Hospital General de Puebla.
“Dr. Eduardo Vázquez Navarro”

“Adherencia al Consenso Español de Neutropenia Febril de Alto Riesgo en
Pacientes Hematológicos Post-quimioterapia en un Hospital de Segundo Nivel”

Tesis para obtener
el Diploma de Especialidad en Medicina Interna

.....

Presenta:

Dr. Carlos Alberto Alvarado Lozano

Directores

Dr. Jorge Manuel Ramírez Sánchez
Coordinador de Investigación

Dra. Lourdes Esthela Juan Lien Chang
Asesor Experto

Dra. María del Rocío Hernández Morales
Asesor Metodológico



H. Puebla de Z. a Febrero del 2023



BUAP

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE PUEBLA
"DR. EDUARDO VÁZQUEZ N."

**"ADHERENCIA AL CONSENSO ESPAÑOL PARA NEUTROPENIA FEBRIL DE ALTO
RIESGO EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS POST-QUIMIOTERAPIA
EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL"**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA
DR. CARLOS ALBERTO ALVARADO LOZANO

DIRECTORES DE TESIS

DR. JORGE MANUEL RAMÍREZ SÁNCHEZ
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN

DRA. LOURDES ESTHELA JUAN LIEN CHANG
ASESOR EXPERTO

DRA. MARÍA DEL ROCÍO HERNÁNDEZ MORALES
ASESOR METODOLÓGICO



H. PUEBLA DE ZARAGOZA, FEBRERO 2023



Secretaría
de Salud

Gobierno de Puebla



Hospital General Dr. Eduardo Vázquez N.
Departamento de Enseñanza e Investigación

FORMATO DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

INSTRUCTIVO: Este formato será elaborado en original y copia, permaneciendo el original en la Jefatura de Enseñanza y la copia en poder del autor. De faltar algunas firmas no podrá imprimirse la investigación.

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 del Protocolo denominado:

ADHERENCIA AL CONSENSO ESPAÑOL PARA NEUTROPENIA FEBRIL DE ALTO RIESGO EN PACIENTES HEMATOLÓGICOS POST QUIMIOTERAPIA EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL

Con número de registro:

Del Dr. **Carlos Alberto Alvarado Lozano**

Para la obtención del título de la Especialidad en: **Medicina Interna**

Fecha: **Febrero 2023**

Director de Tesis

Dra. Lourdes Esthela Juan Lien Chang

Nombre

Firma

Co. Director de Tesis

Dr. Jorge Manuel Ramírez Sánchez

Nombre

Firma

Se autoriza impresión de Tesis

DR. JUAN ALBERTO CARRASCO VILLANUEVA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

FECHA: **Febrero 2023**

AGRADECIMIENTOS

Quiero Agradecer a toda mi familia por su apoyo a lo largo de todo este tiempo

A mis Padres, Martha Lozano García y José Alvarado Ochoa quienes nunca desistieron y me inspiraron a seguir adelante.

A mis Hermanos Marco Antonio Alvarado Lozano y Edna Lissette Alvarado Lozano por su motivación y entusiasmo

A mis Maestros y Doctores, a quienes les agradezco sus enseñanzas y consejos los cuales han contribuido de una manera muy especial en mi formación académica.

A mis Compañeros y Amigos quienes me acompañaron a lo largo de este camino e hicieron que el trabajo y el cansancio fuera más ameno.

Agradezco la oportunidad que Dios me dio para aprender de los pacientes y sus padecimientos, la manera de tratar y calmar sus molestias, porque sin ellos la medicina no tendría ningún sentido.

“No cabe duda que detrás de un gran médico, hay una gran familia”

Gracias por confiar en mí.

INDICE

I.	RESUMEN	1
II.	ANTECEDENTES	3
	A. ANTECEDENTES GENERALES	3
	B. ANTECEDENTES ESPECIFICOS	20
III.	JUSTIFICACIÓN	28
IV.	DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	29
	C. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	29
V.	HIPOTESIS	30
VI.	OBJETIVOS	30
	D. OBJETIVO GENERAL	30
	E. OBJETIVO ESPECIFICO	30
VII.	MATERIAL Y METODOS	31
	F. DISEÑO DEL PROYECTO	31
	G. DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN	31
	I. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	31
	II. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	31
	III. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	31
	H. ESTRATEGIA DE MUESTREO	32
	I. DEFINICION DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION	33
	J. ANALISIS ESTADISTICO	35
VIII.	RESULTADOS	36
IX.	DISCUSION	47
X.	CONCLUSIONES	51
XI.	RECOMENDACIONES	52
XII.	BIBLIOGRAFIA	54
XIII.	ANEXOS	62

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRONIMOS

ASP	Antimicrobial Stewardship Program (Programa de Administración de Antimicrobianos)
BLEE	Extended Spectrum Beta-Lactamase (Beta-Lactamasas de Espectro Extendido)
IDSA	Infección Disease Society American (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas)
MASCC	Multinational Association for Supportive Care in Cancer (Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en Cáncer)
MDR	Multidrogo Resistentes
NSSN	National Comprehensive Cancer Network's (Red Nacional Comprehensive de Cáncer de los Estados Unidos)
NF	Neutropenia Febril
RAN	Recuento Absoluto de Neutrófilos

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Quimioterapia y riesgo de Neutropenia Febril.....	5
Tabla 2. Riesgo de Infección de acuerdo con enfermedad y tipo de Tratamiento.....	6
Tabla 3. Puntuación del Índice de Riesgo MASCC.....	7
Tabla 4. Neutropenia Febril y Agentes Infecciosos más frecuentes.....	8
Tabla 5. Agentes y Focos infecciosos más frecuentes en Neutropenia Febril	9
Tabla 6. Etiología y Susceptibilidad de Infecciones en Pacientes Hemato-oncológicos con Neutropenia Febril.....	10
Tabla 7. Posologías recomendadas de fármacos para el tratamiento de infecciones causadas por bacilos gramnegativos resistentes.....	15
Tabla 8. Antibioticoterapia empírica según el foco de infección	17
Tabla 9. Antifúngicos recomendados en Neutropenia Febril	18
Tabla 10. Agentes infecciosos reportados por Cultivos	44
Tabla 11. Proporción de Adherencia de acuerdo a las recomendaciones basadas en evidencia del Consejo Español para Neutropenia Febril.....	46

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo para el Diagnostico y manejo de Neutropenia Febril.....	8
---	---

LISTA DE GRAFICAS

Grafica 1.	Proporción de pacientes con neutropenia febril de acuerdo al sexo.....	36
Grafica 2.	Distribución por frecuencia de los casos de neutropenia febril de acuerdo a la edad.....	36
Grafica 3.	Proporción de pacientes con factor a mielotóxicos en padecimientos Hemato-oncológicos.....	37
Grafica 4.	Frecuencia de comorbilidades asociadas en pacientes con neutropenia febril.....	37
Grafica 5.	Frecuencia de días de neutropenia febril post quimioterapia en pacientes Hemato-oncológicos.....	38
Grafica 6.	Proporción de diagnósticos hemato-oncológicos asociados a neutropenia febril post quimioterapia.....	38
Grafica 7.	Frecuencia de quimioterapias relacionadas a neutropenia febril	39
Gráfica 8.	Proporción de pacientes con toma de cultivos en neutropenia febril	39
Gráfica 9.	Proporción de pacientes con administración de antibiótico empírico en la primera hora.....	40
Grafica 10.	Frecuencia de tratamiento antibiótico empleado como primera opción al inicio de la neutropenia febril	40
Grafica 11.	Proporción de antibiótico empírico de primera línea en neutropenia febril	41
Grafica 12.	Proporción de pacientes con indicación de Vancomicina en Neutropenia febril	41
Grafica 13.	Frecuencia de distribución de pacientes con terapia antifúngica en Neutropenia febril.....	42
Grafica 14.	Frecuencia de distribución de días de neutropenia febril en pacientes que recibieron terapia antifúngica empírica.....	42
Grafica 15.	Proporción de cribado con galactomanano en pacientes con terapia antifúngica empírica y neutropenia febril > 7 días.....	43
Grafica 16.	Frecuencia de distribución de días de neutropenia febril en pacientes que no recibieron terapia antimicótica empírica.....	43
Grafica 17.	Proporción de cribado con tomografía de tórax en casos de neutropenia febril sin tratamiento antifúngico empírico.....	44
Grafica 18.	Proporción del uso de antimicrobianos dirigidos a patógenos causantes de neutropenia febril demostrados por cultivos.....	45
Grafica 19.	Frecuencia de pacientes que recibieron factor estimulante de colonias granulocíticas.....	45
Grafica 20.	Proporción de pacientes con indicación de factor estimulantes de colonias granulocíticas.....	46

I. RESUMEN

“ADHERENCIA AL CONSENSO ESPAÑOL PARA NEUTROPENIA FEBRIL DE ALTO RIESGO EN PACIENTES HEMATOLOGICOS POST-QUIMIOTERAPIA EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL”

Alvarado Lozano Carlos Alberto, Ramírez Sánchez Jorge Manuel, Juan Lien Chang Lourdes Esthela,
Hernández Morales María del Rocío
Correo: charly2151@gmail.com

Objetivo General: Describir la “Adherencia al Consenso Español para Neutropenia Febril de Alto riesgo en Pacientes Hematológicos Post -Quimioterapia en un Hospital de Segundo Nivel”

Diseño de Estudio: Observacional, Retrospectivo, Descriptivo, Transversal

Sitio de Realización: Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez N.”

Población Participante: Expedientes de Pacientes con Neutropenia Febril Post Quimioterapia en el Periodo Marzo 2019 - Marzo 2022 para identificar la adherencia al Consenso Español para Neutropenia Febril de Alto Riesgo.

VARIABLES: Edad, sexo, comorbilidades, agentes mielotóxicos, diagnóstico hematológico, quimioterapia empleada, cultivos en NF, antibiótico empírico, Indicación de Vancomicina, Antifúngico empírico, Duración de NF, cribado con galactomanano, cribado con TAC, FECG.

Resultados: Se incluyeron 91 expedientes. El 58% fueron del sexo masculino, la edad más frecuente fue de 21 a 30 años, con edad media de 32.2 años. El 78% de los pacientes no tuvo exposición a mielotóxicos y las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. El diagnóstico hemato-oncológico más frecuente fue Leucemia Linfoblástica Aguda en el 67% y la quimioterapia más empleada fue HYPER CVAD. Todos los pacientes con NF tuvieron toma de cultivos. El 12% recibió el antibiótico empírico en la primera hora. Ceftazidima-amikacina fue el más empleado. El 98% recibió antibiótico empírico de primera línea. La mayoría de los pacientes no recibieron terapia antifúngica en NF. Ningún paciente con terapia antifúngica empírica tuvo cribado con galactomanano y solo el 3% tuvo cribado con tomografía de tórax. El 20% tuvo cultivos positivos, siendo las bacterias gramnegativas lo más frecuente. Todos tuvieron tratamiento antimicrobiano dirigido. 50 pacientes recibieron factor estimulante de colonias granulocíticas, todos con indicación. El apego global al consenso fue de 54%.

Conclusión: El estudio muestra que nuestro hospital no cumple con las pautas recomendadas por lo que es necesario implementar estrategias para mejorar el apego.

ABSTRACT

“ADHERENCE TO THE SPANISH CONSENSUS FOR HIGH-RISK FEBRILE NEUTROPENIA IN POST-CHEMOTHERAPY HEMATOLOGICAL PATIENTS IN A SECOND-LEVEL HOSPITAL”

Alvarado Lozano Carlos Alberto, Ramírez Sánchez Jorge Manuel, Juan Lien Chang Lourdes Esthela,
Hernández Morales María del Rocío
e-mail: charly2151@gmail.com

General Objective: Describe the "Adherence to the Spanish Consensus for High-Risk Febrile Neutropenia in Post-Chemotherapy Hematological Patients in a Second Level Hospital"

Study Design: Observational, Retrospective, Descriptive, Cross-sectional

Place of Realization: General Hospital of Puebla "Dr. Eduardo Vazquez N".

Participating Population: Records of Patients with Post-Chemotherapy Febrile Neutropenia in the Period March 2019 - March 2022 to identify adherence to the Spanish Consensus for High-Risk Febrile Neutropenia.

Variables: Age, sex, comorbidities, myelotoxic agents, hematological diagnosis, surgery used, NF cultures, empirical antibiotic, Vancomycin indication, empirical antifungal, NF duration, galactomannan screening, CT screening, FECCG.

Results: 91 files were included. 58% were male, the most frequent age was from 21 to 30 years, with a mean age of 32.2 years. 78% of the patients had no myelotoxic exposure and the most frequent comorbidities were type 2 diabetes and systemic arterial hypertension. The most frequent hematological diagnosis was Acute Lymphoblastic Leukemia in 67% and the most used chemotherapy was HYPER CVAD. All patients with NF had cultures taken. 12% received the empirical antibiotic in the first hour. Ceftazidime-amikacin was the most used. 98% received first-line empirical antibiotic. Most of the patients did not receive antifungal therapy in NF. No patient with empirical antifungal therapy was screened with galactomannan and only 3% were screened with chest tomography. 20% had positive cultures, being gram-negative bacteria the most frequent. All had targeted antimicrobial therapy. 50 patients received granulocyte colony-stimulating factor, all with indication. The overall adherence to the consensus was 54%.

Conclusion: The study shows that our hospital does not comply with the recommended guidelines, so it is necessary to implement strategies to improve adherence.

II. ANTECEDENTES

A. ANTECEDENTES GENERALES

El cáncer es considerado un problema importante de salud pública, se estima que en 2020 murieron a nivel mundial casi 10 millones de personas debido a esta enfermedad. En México, el cáncer ocupa actualmente la tercera causa de muerte y de acuerdo a datos de GLOBOCAN 2020, se diagnosticaron cerca de 200,000 casos nuevos de la enfermedad. En México, la mortalidad por cáncer en adultos jóvenes de 20 a 49 años de edad, representó el 10% de todas las muertes en este grupo de edad. El 79.5% de estas muertes corresponden a 10 tipos de cánceres, que en orden de magnitud son: mama, leucemia, cervicouterino, colon y recto, estómago, linfomas y mieloma múltiple, ovario, tumores cerebrales y del sistema nervioso, testicular e hígado. Y en adultos de 50 a 69 años, el linfoma y mieloma múltiple, ocuparon el sexto lugar en mortalidad por cáncer. ¹

Los cánceres hematológicos son padecimientos que se originan en la sangre, la médula ósea y los ganglios linfáticos. Los tipos más comunes incluyen la leucemia, el linfoma y el mieloma múltiple. La leucemia es una enfermedad hematológica maligna que afecta la diferenciación celular de los leucocitos mononucleares y polimorfonucleares que se desarrollan en la médula ósea. Las leucemias agudas representan alrededor del 10 al 15% de las malignidades hematológicas, y tienen una tasa de incidencia mundial de aproximadamente 6 casos por cada 100,000 habitantes por año. De estas, 75% corresponden a leucemia linfocítica aguda, mientras que el 20-25% son por leucemia mielocítica aguda. ²

La leucemia linfoblástica aguda es más frecuente en la edad pediátrica, representa el 80% de las leucemias en niños y un 20% las de los adultos. En un estudio realizado por Gómez-Almaguer et al, en pacientes mexicanos. La leucemia linfoblástica aguda fue el subtipo más común en el 51% de los casos. La edad promedio de presentación fue de 31 años. Un 9.6% de los pacientes presentaba cromosoma Philadelphia positivo y la incidencia fue similar en hombres y mujeres.³ En Estados Unidos la leucemia se cura en aproximadamente el 90% de los niños y 60% en adolescentes, sin embargo, en adultos no es igual, ya que solo se curan del 20 al 40% de los pacientes. La supervivencia a 5 años en los adultos se ve disminuida debido a los hallazgos de mal pronóstico, a que existe un incremento de las comorbilidades y en el desarrollo de resistencia a la quimioterapia después de cada recaída. ^{4,5}

Los linfomas son un grupo heterogéneo de neoplasias malignas de los tejidos linfoides que se originan en diversos progenitores de células B, células T o células Natural Killer. Representan el 0.5% de la carga mundial de cáncer. En Estados Unidos ocupan el quinto lugar en cáncer y son la sexta causa más común de muerte por cáncer. En los últimos años los Linfomas han representado la sexta causa de muerte por cáncer en México. Con una incidencia ajustada de 7.8 casos por cada 100,000 habitantes, y una tasa de mortalidad estandarizada de 3.7 por cada 100,000 habitantes. ⁶

Los linfomas tienen una distribución bimodal, con mayor incidencia en la adolescencia y la tercera década de la vida y un segundo pico en personas mayores de 55 años. Presenta una proporción hombre-mujer 1:1. El subtipo Linfoma difuso de células grandes B es el más frecuente en el 57% de los casos.⁷ En Europa y Estados Unidos el 80-85% de los pacientes experimentan remisión de la enfermedad, mientras que en México no se tienen estudios de seguimiento.⁸

NEUTROPENIA FEBRIL

La neutropenia febril es una complicación frecuente en pacientes con neoplasias hematológicas malignas que reciben quimioterapia, y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad. Ocurre en el 60% de los pacientes que reciben quimioterapia de inducción a la remisión en leucemias agudas, frecuentemente se relaciona a infección local o sistémica y produce más del 10% de mortalidad en estos pacientes.⁹ En México los estudios epidemiológicos de Neutropenia Febril en pacientes hemato-oncológicos son muy escasos y en nuestro estado no se dispone de esta información.

De acuerdo con las guías la Red Nacional Comprehensiva de Cáncer de los Estados Unidos (NCCN), la neutropenia se define como un Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) <500 neutrófilos/mcl o un RAN <1,000 neutrófilos/mcl y una predicción de que disminuirán a ≤ 500 neutrófilos/mcl en las siguientes 48 horas.¹⁰ La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) define la fiebre como una sola medición de temperatura oral $>38.3^{\circ}\text{C}$, o una temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ sostenida durante una hora.¹¹

El Consenso Mexicano para el Abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con Neutropenia Febril, define a la Neutropenia Febril como un conteo absoluto de Neutrófilos $<1000/\text{ml}$ o un descenso del 25% de estos en 24 horas en un paciente que recibió tratamiento mielosupresor y temperatura oral $>38.2^{\circ}\text{C}$, por lo menos durante una hora o 2 registros de temperatura axilar de 38°C separados por 4 horas.¹²

La fiebre es común en pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia y fluctúa de 10 a 50% en aquellos con tumores sólidos y a más del 80% en pacientes con neoplasias hematológicas malignas que reciben quimioterapia intensiva. Hasta el 60-70% de los pacientes no tendrán un foco clínico evidente de infección, sin embargo, la neutropenia reduce o elimina los signos de inflamación asociados con la infección, haciendo un diagnóstico difícil. Como resultado, el paciente con neutropenia puede manifestar únicamente fiebre, pero tener una infección severa al mismo tiempo.¹¹

Mientras que la mayoría de los pacientes con neutropenia e infección desarrollan fiebre, la infección ocasionalmente puede presentarse sin fiebre, particularmente cuando el paciente está recibiendo terapia con corticosteroides. Los hallazgos como lesiones cutáneas, dolor localizado (típicamente perianal), hipotensión, hiperventilación y signos de hipoperfusión tisular son sugestivos de infección, incluso sin fiebre.¹³

El riesgo de Neutropenia Febril (NF) está relacionado en gran medida con el régimen de quimioterapia y la intensidad de la dosis. Se considera riesgo alto de presentar Neutropenia febril a una proporción mayor del 20% en pacientes vírgenes a quimioterapia. ¹²

Tabla 1. Quimioterapia y riesgo de Neutropenia Febril

Quimioterapia	Riesgo
<ul style="list-style-type: none"> MVAC (metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> Docetaxel y trastuzumab 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> ACT (doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel) Doxorubicina y docetaxel Doxorubicina y paclitaxel TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida) 	
<ul style="list-style-type: none"> Docetaxel, doxorubicina y fluoracilo 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona) 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> Doxorubicina y gemcitabina 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> CFAR (ciclofosfamida, fludarabina, alemtuzumab y rituximab) ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) RICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido) CHOP-14 (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona con o sin rituximab) MINE (mesna, ifosfamida, novantrone y etopósido) DHAP (dexametasona, cisplatino y citarabina) ESHAP (etopósido, metilprednisolona, cisplatino y citarabina) HyperCVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona) más rituximab 	
<ul style="list-style-type: none"> Combinación basada en dacarbazina (dacarbazina, cisplatino y vinblastina) 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> Combinación basada en dacarbazina (dacarbazina, cisplatino y vinblastina) más interleucina 2 e interferón alfa 	
<ul style="list-style-type: none"> Globulina antitimocito, ciclosporina Decitabine 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> Topotecan, paclitaxel, docetaxel 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> MAID (mesna, doxorubicina, ifosfamida y dacarbazina) o doxorubicina 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> Topotecan 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> VeIP (vinblastina, ifosfamida y cisplatino) VIP (etopósido, ifosfamida y cisplatino) BEP (bleomicina, etopósido y cisplatino) TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino) 	>20%
<ul style="list-style-type: none"> Gemcitabina y docetaxel 	10 a 20%
<ul style="list-style-type: none"> Docetaxel cada 21 días Epirrubicina Epirrubicina más ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo CMF clásico (ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo) AC (doxorubicina y ciclofosfamida) más docetaxel secuencial AC (doxorubicina y ciclofosfamida) más docetaxel secuencial y trastuzumab FEC (fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida) más docetaxel secuencial Paclitaxel cada 21 días Vinblastina 	10 a 20%
<ul style="list-style-type: none"> Cisplatino y topotecan Topotecan Irinotecan 	10 a 20%
<ul style="list-style-type: none"> FOLFOX (fluorouracilo, leucovorin y oxaliplatino) 	10 a 20%
<ul style="list-style-type: none"> Irinotecan y cisplatino Epirrubicina, cisplatino y fluorouracilo Epirrubicina, cisplatino y capecitabine 	10 a 20%
<ul style="list-style-type: none"> ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) Stanford V (mecloretamine, doxorubicina, vinblastina, vincristina, bleomicina, etopósido y prednisona) 	10 a 20%

Fuente: Rivas-Llamas R y col. Consenso Mexicano de Neutropenia Febril. Rev. Hematol Mex 2014; 15

En un estudio realizado en 1966 por Gerald Bodey et al, en pacientes con Leucemia Aguda, se observó que los pacientes con un Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) <100/mm³ presentaban un riesgo muy alto de infección, >50%. Los que tenían un RAN entre 100-500/mm³ tenían un riesgo de infección del 10-35% y los que tenían un RAN entre 500-1500/mm³ tenían un riesgo para infecciones del 10%.¹⁴

Tabla 2. Riesgo de Infección de acuerdo con enfermedad y tipo de Tratamiento

Riesgo	Enfermedad y/o terapia
Bajo	Neutropenia esperada < 7 días Regimenes 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, netarabina, 2CdA
Alto	Neutropenia esperada > 10 días Trasplante Alogénico Quimioterapia de inducción y/o consolidación para Leucemia Aguda Terapia con Alemtuzumab

Fuente: Rivas-Llamas R y col. Consenso Mexicano de Neutropenia Febril. Rev. Hematol Mex 2014; 15

Pacientes con un Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) <100 mm³, una duración esperada de neutropenia >7 días, y/o comorbilidades significativas como inestabilidad hemodinámica, mucositis oral o gastrointestinal que dificulta la deglución o causa diarrea severa, trastornos gastrointestinales síntomas (dolor abdominal, náuseas y vómitos o diarrea), trastornos mentales o cambios neurológicos, infección del catéter intravascular, nuevos filtrados pulmonares o hipoxia; enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente, evidencia de insuficiencia hepática niveles de transaminasas y 5 veces el límite superior de lo normal) o insuficiencia renal (creatinina renal aclaramiento <30 ml/min), se consideran de alto riesgo. Estos pacientes deben ser ingresados en hospital y deben recibir antibioticoterapia empírica intravenosa.¹⁵

La Neutropenia Febril (NF) es una complicación frecuente en los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con quimioterapia, tanto para tumores sólidos como para neoplasias hematológicas; sin embargo, estos últimos presentan una frecuencia de NF de hasta el 80% y una tasa de mortalidad de hasta el 11%. Ante estos datos es necesario definir qué factores ponen al paciente con NF en riesgo de padecer una complicación severa.¹²

Los pacientes que presentan neutropenia febril deben ser evaluados preferentemente en la primera hora de contacto con el sistema de salud, (Recomendación IIA). Para ello el instrumento más utilizado es el índice de riesgo de MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer), ya que permite evaluar el riesgo de complicaciones en pacientes con neutropenia febril (Recomendación IIB). La puntuación de MASCC se puede utilizar como una alternativa a los criterios clínicos.^{13, 16}

Tabla 3. Puntuación del Índice de Riesgo MASCC

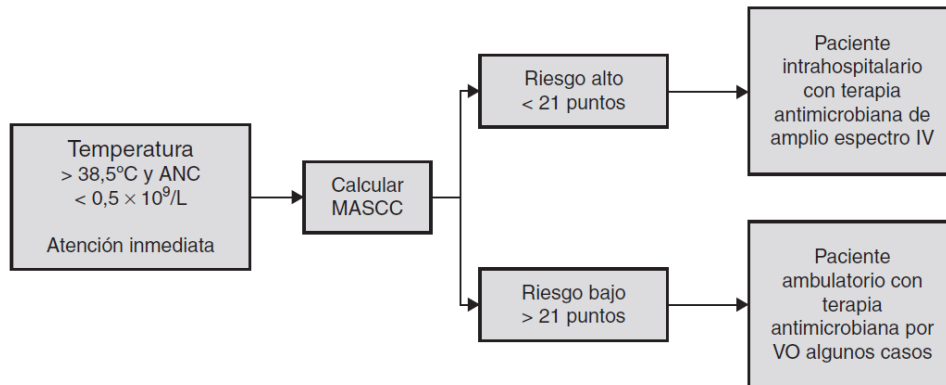
CARACTERÍSTICAS	PUNTUACIÓN
➤ Carga de la enfermedad: sin síntomas o síntomas leves	5
➤ Carga de la enfermedad: síntomas moderados	3
➤ Carga de la enfermedad: síntomas graves	0
➤ Sin hipotensión (presión arterial sistólica >90 mmHg)	5
➤ Sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
➤ Tumor sólido / Linfoma sin infección fúngica previa	4
➤ Sin deshidratación	3
➤ Paciente ambulatorio (al inicio de la fiebre)	3
➤ Edad < 60 años	2

Una puntuación mayor o igual a 21 indica bajo riesgo de complicación.
 Los puntos atribuidos a la variable “Carga de la enfermedad” no son acumulativos.
 La puntuación máxima es de 26

Fuente: C. Gudiol et al. / Enferm Infecc Microbiol Clin. 2020;38 (4):174–181

El índice de riesgo MASCC clasifica correctamente bajo y alto riesgo en el 98% y el 86% de los casos respectivamente, con una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del 95%, 95%, 98% y 86%, respectivamente. Un paciente con una puntuación del índice de riesgo MASCC de <21 se define como de alto riesgo y debe ser hospitalizado y recibir tratamiento antibiótico empírico intravenoso. Un paciente con una puntuación del índice de riesgo MASCC de >21 se considera que los pacientes tienen un bajo riesgo de complicaciones (<2 %) y pueden ser tratados de manera ambulatoria con seguridad y eficacia.¹⁷

Figura 1. Algoritmo para el Diagnóstico y manejo de Neutropenia Febril



Fuente: Rivas-Llamas R y col. Consenso Mexicano de Neutropenia Febril. Rev. Hematol Mex 2014; 15

La puntuación del índice de riesgo de MASCC puede predecir el riesgo de muerte: para una puntuación <15, el riesgo de muerte es del 29%, para puntajes entre 15 y <21, el riesgo es del 9%, y para puntajes de <21, el riesgo de muerte es del 2%.¹⁸

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS EN NEUTROPENIA FEBRIL

Aproximadamente el 85% de las infecciones bacterianas en pacientes con NF son causadas por *Escherichia Coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa* (gramnegativos), *Staphylococcus Aureus*, *Staphylococcus Epidermidis* y *Streptococcus Viridians* (grampositivos). *Escherichia coli* es la especie más frecuentemente aislada, con una media del 32,1%, seguida por *P. aeruginosa* (20,1%), *Klebsiella* spp. (19,5%) y *Acinetobacter* spp. (8,2%). *Stenotrophomonas Maltophilia* se considera un patógeno emergente y ocupa el quinto lugar en aislamientos detectados en pacientes con cáncer (3,7%).¹⁹

Tabla 4. Neutropenia Febril y Agentes Infecciosos más frecuentes

Bacterias		Virus	Hongos	Parásitos
Grampositivas	Gramnegativas			
<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Herpes 1-2-6	<i>Candida</i>	<i>Cryptosporidium</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Klebsiella</i>	Citomegalovirus	<i>Aspergillus</i>	<i>Toxoplasma</i>
<i>S. α-hemolítico</i>	<i>Pseudomonas</i>	Virus de Epstein-Barr	<i>Mucor</i>	<i>Giardia lamblia</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>Serratia</i>	Virus varicela zoster	<i>P. jirovecii</i>	<i>Strongyloides</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Enterobacter</i>	Hepatitis C		<i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>L. monocytogenes</i>	<i>Acinetobacter</i>	Rotavirus		
	<i>Salmonella</i>			
	<i>Haemophilus</i>			

Fuente: Rivas-Llamas R y col. Consenso Mexicano de Neutropenia Febril. Rev. Hematol Mex 2014; 15

El paciente hematológico tiene un riesgo mayor que el de la población en general de presentar infecciones, debido a múltiples condiciones como la enfermedad de base, el estado nutricional, los procedimientos invasivos, las hospitalizaciones frecuentes y prolongadas, la posibilidad de sobreinfecciones con gérmenes hospitalarios multirresistentes, etc. ²⁰

La disminución en la cantidad y en la funcionabilidad del neutrófilo en los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia, unida con la pérdida de las barreras mucocutáneas (debido al efecto de la quimioterapia y al uso de dispositivos médicos utilizados para el tratamiento), favorece la presentación de infecciones bacterianas y micóticas. ²¹

Tabla 5. Agentes y Focos infecciosos más frecuentes en Neutropenia Febril

Órgano o sistema	Bacterias	Virus	Hongos	Parásitos
Cavidad oral	<i>S. α-hemolítico</i> Anaerobios de la vía aérea superior	Herpes simple	<i>Candida albicans</i>	
Esófago		Herpes simple Citomegalovirus	<i>Candida albicans</i>	
Gastrointestinal	Grampositivos Gramnegativos Enterobacterias Anaerobios	Citomegalovirus Rotavirus	<i>Candida sp</i>	
Senos paranasales	Grampositivos Gramnegativos (en especial no fermentadores)	Virus sincicial respiratorio Influenza	<i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i>	
Vías respiratorias	Anaerobios de las vías aéreas superiores Grampositivos Gramnegativos	Parainfluenza Adenovirus Citomegalovirus Virus sincicial respiratorio Influenza Parainfluenza Adenovirus	<i>Hialohifomicosis</i> <i>Feohifomicosis</i> <i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> <i>Hialohifomicosis</i> <i>Feohifomicosis</i> <i>Coccidioidomicosis</i>	Toxoplasmosis pulmonar
Piel	<i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i> Grampositivos	Virus de herpes simple Virus varicela zoster	<i>Candida no albicans</i> <i>Aspergillus</i> <i>Mucor</i> <i>Hialohifomicosis</i> <i>Feohifomicosis</i>	<i>Sarcoptes scabiei</i>
Vías urinarias	<i>Enterococcus</i> Gramnegativos	Adenovirus Citomegalovirus	<i>Candida albicans</i> y no <i>albicans</i>	
Sistema nervioso central	<i>Streptococcus</i> Listeria	Virus del herpes simple Virus varicela zoster Citomegalovirus	<i>Candida</i> <i>Aspergillus</i>	Toxoplasmosis <i>Trypanosoma cruzi</i> Amebas de vida libre

Fuente: Rivas-Llamas R y col. Consenso Mexicano de Neutropenia Febril. Rev. Hematol Mex 2014; 15

El tipo o la intensidad de la quimioterapia mieloablativa, puede favorecer la translocación bacteriana. El uso de catéter venoso central y un clima húmedo pueden favorecer las infecciones por *Pseudomonas* spp. ²²

En México son pocos los estudios que reportan cuales son los gérmenes causantes de bacteriemia primaria en pacientes con neutropenia febril. En un estudio que incluyó 85 pacientes con neutropenia febril, la bacteriemia se documentó en 52% de los pacientes, con *S. epidermidis* como la principal causa, seguida de *E. Coli* en 12.5% y *S. Aureus* en 8.3%. Por lo tanto, es importante conocer la epidemiología y las resistencias bacterianas más importantes de cada hospital. ²³

Tabla 6. Etiología y Susceptibilidad de Infecciones en Pacientes Hemato-oncológicos con Neutropenia Febril

	Escherichia Coli	Klepsiella Pneumoniae	Pseudomonas Aeruginosa	Acinetobacter spp
Imipenem - Meropenem	95% (90-100%)	98.5% (90-100%)	71% (24-100%)	61-48%
Piperacilina-Tazobactam	82% (87-100%)	71.8%	78% (61-100%)	53%
Cefepime	68% (18-100%)	68.7% (81-90%)	54%	42.6%
Ceftazidima	46.7% (15-94%)	54.7% (28.6-98.7%)	62%	64%
Amikacina	74% (7-99%)	80.3% (54.3-100%)	61.8%	54%
Ciprofloxacino	47.2% (14-66%)	61.1% (28.5-98.7%)	51.6%	58%
CTX-M	35% (12-75%)	37.8% (3-66%)	-	-

Fuente: C. Gudiol et al. / Enferm Infecc Microbiol Clin. 2020;38 (4):174–181

Los tres patógenos más comúnmente aislados en pacientes neutropénicos (*E. coli*, *P. aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*) pueden volverse resistentes en más del 50% de casos a cefalosporinas de amplio espectro, fluoroquinolonas y aminoglucósidos, incluso después de retirar la profilaxis con fluoroquinolonas de los grupos de riesgo. ²⁴ El porcentaje de Enterobacteriaceae que producen beta lactamasas (BLEE) pueden superar el 35% y la resistencia a los carbapenémicos en *Pseudomonas* spp. oscila alrededor del 30%. Resistencia a carbapenémicos entre Enterobacteriaceae es un fenómeno emergente y puede fluctuar entre 2% y 34%. ²⁵

INFECCIONES POR HONGOS Y VIRUS

Las infecciones fúngicas suelen ocurrir más tardíamente y se producen, por lo común, como infección secundaria. El 80 a 90% son causadas por *Candida* sp y *Aspergillus* sp; el resto son producidas por otros hongos emergentes, como *Fusarium* sp, *Scedosporium* sp, Mucorales, etcétera. Las especies de *Candida* no albicans (*Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* *Candida parapsilosis*) son los aislados más frecuentes en pacientes con neutropenia (alrededor del 70% de aislados), siendo *C. tropicalis* el más frecuente (22%). El 15% de los pacientes neutropénicos con candidemia desarrollan una infección avanzada.²⁶

El mayor riesgo lo representa la Aspergilosis invasiva que se produce durante la neutropenia después de la quimioterapia de inducción a la remisión. Las especies de hongos filamentosos identificadas con mayor frecuencia son *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger* y *Aspergillus flavus*.²⁷

Las infecciones por virus son la tercera causa de infección y pueden corresponder a infecciones primarias o reactivaciones. El herpes simple es el más frecuente y, generalmente, se relaciona con reactivación. Le siguen el virus de la varicela, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y herpes virus tipo 6. Durante la temporada invernal se puede identificar al virus de la influenza, sincicial respiratorio, parainfluenza y adenovirus.²⁸

PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS DIAGNÓSTICAS EN NEUTROPENIA FEBRIL

Dado que los signos y síntomas de infección pueden atenuarse en pacientes con neutropenia, la fiebre puede ser el único indicador de un proceso infeccioso y es necesario realizar la toma de hemocultivos para diagnosticar infecciones. Las muestras para cultivos deben realizarse tanto para microorganismos aerobios como para anaerobios.²⁹

Se recomienda tomar al menos dos o tres conjuntos de hemocultivos de cualquier paciente con neutropenia febril que se encuentre hospitalizado o sea atendido en la sala de emergencias. (Recomendación IA). Los hemocultivos son la prueba microbiológica de elección para el diagnóstico de candidiasis (Recomendación IA).¹³

Si se sospecha de una infección de origen extravascular, se recomienda enviar muestras del posible foco de infección. (Recomendación IA). La sangre debe extraerse a través de todos los catéteres y accesos venosos disponibles, prestando especial atención a los dispositivos de larga duración, así como muestras tomadas por venopunción de sitios de venas periféricas.¹³

La extracción de sangre para cultivo a través de catéteres vasculares puede ayudar a distinguir si la fuente de la bacteriemia es debido al dispositivo. Si hay sospecha de bacteriemia relacionada al catéter debido a inflamación o secreción en el sitio de inserción, antes de retirar el catéter, se pueden obtener muestras de los 2 cm de piel que rodean el sitio de inserción del catéter para tinción de Gram semicuantitativa y cultivo.³⁰

El principal inconveniente de los hemocultivos es que son lentos y requieren varias horas o días de incubación antes de que se vuelvan positivos. Esto depende del inóculo bacteriano que, junto con los problemas relacionados con las bacterias intracelulares de crecimiento más lento, explicaría por qué la tasa de los hemocultivos positivos oscila entre el 30% y el 40%.³¹

Para acelerar el tiempo de descubrir la causa de la infección y optimizar el tratamiento antimicrobiano, la mayoría de los centros han implementado métodos de espectrometría de masas (MALDI-TOF) o técnicas basadas en la amplificación de ADN bacteriano (PCR) que puede identificar el microorganismo en menos de 60 minutos en comparación con el hemocultivo. Sin embargo, el hemocultivo sigue siendo el estándar de oro entre las técnicas microbiológicas para el diagnóstico de bacteriemia y sepsis porque el microorganismo se puede aislar para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana.³²

CRIBADO PREVENTIVO DE INFECCIÓN FÚNGICA

Las manifestaciones clínicas de la infección fúngica en pacientes con neutropénicos no siempre son obvias, por lo que se debe considerar un diagnóstico de infección fúngica en pacientes hematológicos con alto riesgo neutropenia que presentan síntomas clínicos compatibles (signos respiratorios de nueva aparición y síntomas, lesiones cutáneas metastásicas, alteraciones neurológicas o abdominales de otro modo inexplicables dolor) y también en aquellos con fiebre persistente (4-7 días después de iniciar antibióticos de amplio espectro) y duración de la neutropenia más 7 días.³³

En pacientes con neutropenia febril, se debe considerar el cribado preventivo de infección fúngica cuando la fiebre persiste durante 4 a 7 días después de haber iniciado antibióticos de amplio espectro. (IA) En pacientes clínicamente estables que no estén recibiendo profilaxis anti fúngica frente a hongos filamentosos, se recomienda realizar un cribado de infección por *Aspergillus* mediante la realización de pruebas seriadas de Galactomanano (GM) circulante en suero dos veces por semana. En caso de que la prueba sea positiva, se recomienda realizar una tomografía de tórax. (Recomendación IA).^{13, 34}

La determinación de galactomananos es una prueba inmunológica que determina el antígeno aspergilar o galactomanano. Tiene alta sensibilidad, pero baja especificidad. Es muy útil en los casos en que no se obtiene cultivo. En especial, es una prueba sumamente efectiva para identificar los aspergilomas pulmonares o de otra localización, donde los cultivos por lo regular son negativos.^{35, 36}

En pacientes con neutropenia de alto riesgo que no reciben profilaxis antifúngica para hongos filamentosos, se recomienda biomarcadores fúngicos séricos como el galactomanano dos veces por semana en sangre con el propósito de detectar infección por hongos. Dos valores positivos (>0,5) tienen alta sensibilidad y un valor predictivo negativo alto para un diagnóstico de aspergilosis. ³⁷

Si los resultados son positivos, se deberá realizar una tomografía computarizada de tórax incluso si no hay signos y síntomas respiratorios. Si los valores séricos de galactomanano son negativos, pero el paciente presenta signos clínicos respiratorios, es recomendable realizar una tomografía computarizada de pulmón, seguida de una broncoscopia con lavado bronco alveolar si los hallazgos son compatibles con infección fúngica. ³⁸

En pacientes que reciben profilaxis antifúngica contra hongos filamentosos, se recomienda una tomografía computarizada de tórax si la fiebre persiste >7 días después de haber iniciado el tratamiento antibiótico de amplio espectro, sin otra causa identificable de fiebre. En caso de hallazgos que sugieran una infección fúngica invasiva, se recomienda la broncoscopia para la prueba de galactomanano y PCR panfúngica en líquido de lavado bronco alveolar. (Recomendación IIB). ^{13,39}

El diagnóstico de infección causada por hongos filamentosos se basará en una combinación de la clínica características del paciente y datos obtenidos de estudios radiológicos, anatomopatológicos y pruebas y estudios microbiológicos. ⁴⁰

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO SIN FOCO INFECCIOSO EVIDENTE

Cualquier paciente febril con un recuento total de neutrófilos <500 /mm³ y aquellos con recuento total de neutrófilos de 500-1000 /mm³ y con pronóstico de deterioro inminente deben recibir tratamiento antibiótico empírico temprano (IIA), con un antibiótico de amplio espectro (IA). ^{13,41}

Cuando no hay un foco clínico evidente de infección se recomienda utilizar antibiótico betalactámico con actividad antipseudomónica en monoterapia, o en combinación con otro antibiótico, según el riesgo de infección por microorganismos multirresistentes y la presentación clínica. (IA). Para la estrategia de escalada, se recomienda el uso de piperacilina-tazobactam (IA), Cefepima (IA) o ceftazidima (IIB). ^{42,43}

Como resultado de cambios epidemiológicos en la prevalencia de infecciones causadas por cocos gram positivos, la Ceftazidima ha tenido un uso restringido en los últimos años debido a su baja actividad contra estos patógenos, así como el aumento de la incidencia de infecciones causadas por Enterobacteriaceae BLEE que no serían tratadas adecuadamente. La FDA considera que la monoterapia con cefepime es adecuada. ⁴⁴

Los carbapenémicos imipenem y meropenem se han establecido en muchos centros en los últimos años como el antibiótico de elección para la monoterapia empírica de Neutropenia Febril como resultado de una mayor incidencia de Enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEE). Esto ha llevado a un uso excesivo, con el riesgo potencial de favorecer la resistencia bacteriana, por lo que se recomienda limitar su uso, tanto en la fase inicial de tratamiento empírico, así como evitarlos en pacientes que no tienen un cuadro clínico grave y que no estén en riesgo de infección con microorganismos resistentes.⁴⁵

Tratamiento combinado empírico consistente en un betalactámico y un aminoglucósido (o una fluoroquinolona, si no se ha utilizado como profilaxis), estaría indicado en centros con alta prevalencia de bacilos gramnegativos multirresistentes y en pacientes con complicaciones clínicas. Se recomienda el uso de imipenem o meropenem en monoterapia (IIB), o una combinación de betalactámicos antipseudomonas más un aminoglucósido o una fluoroquinolona (si no se ha utilizado como profilaxis) (IIB).⁴⁶

El aminoglucósido debe administrarse en una sola dosis diaria (IIA). La necesidad de continuar con el aminoglucósido debe reevaluarse a las 48-72 hrs. En la mayoría de los casos puede ser suspendido, reduciendo así el riesgo asociado de nefrotoxicidad y ototoxicidad. El uso de una dosis única diaria se asocia con un menor riesgo de nefrotoxicidad. Si existe el riesgo de infección por bacilos gramnegativos no fermentadores multirresistentes, se recomienda combinar el betalactámico más amikacina o colistina (IIIB). Se puede considerar la necesidad de tratamientos empíricos con otras combinaciones, según la epidemiología local. (IIIC).⁴⁶

La aparición de Microorganismos Multidrogaresistentes (*P. aeruginosa* multirresistente, sensible solo a la colistina, Enterobacteriaceae productoras de carbapenemasas (BLEE), etc.) es la razón por la que es fundamental tomar la epidemiología local de instituciones individuales para el tratamiento empírico inicial en pacientes onco-hematológicos. En este escenario, se puede proponer una combinación empírica “amplificada”, pudiendo utilizar las siguientes posibilidades, colistina, aztreonam, infusión extendida de carbapenémicos, triple terapia con tigeciclina, dependiendo de la epidemiología local.⁴⁷

El uso de antibióticos con actividad frente a cocos grampositivos resistentes a betalactámicos (vancomicina, daptomicina, linezolid) estaría indicado únicamente en casos de inestabilidad hemodinámica y/o riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) (IIIB). No se recomienda la adición empírica de vancomicina a la antibioticoterapia inicial si la fiebre persiste a los 3 días (IA).⁴⁸

En pacientes hemodinámicamente inestables, deben iniciar tratamiento de inmediato con un betalactámico de amplio espectro con actividad antipseudomónica junto con un antibiótico activo contra bacilos gramnegativos resistentes a betalactámicos y un fármaco con actividad contra cocos grampositivos resistentes a meticilina. (IIIB). En pacientes con shock séptico que no reciben profilaxis antifúngica, se debe considerar agregar a la pauta inicial tratamiento activo contra *Cándida* spp. (IIIC).⁴⁸

Tabla 7. Posologías recomendadas de fármacos para el tratamiento de infecciones causadas por bacilos gramnegativos resistentes

Antibiótico	Dosis Estándar (I.V) con función renal normal	Dosis Recomendadas para Infecciones graves con susceptibilidad limítrofe	Evidencia
Amoxicilina acido-clavulánico	1.2 gr cada 8 hrs	1.2 gr cada 6 hrs o 2.2 gr cada 8 hrs	IIIB
Ciprofloxacino	400 mg cada 12 hrs o 400 mg cada 8 hrs	400 mg cada 8 hrs	IIIC
Levofloxacino	500 mg cada 24 hrs o 500 mg cada 12 hrs	500 mg cada 12 hrs	IIIC
Ceftazidima	1-2 gr cada 8 hrs	2 gr cada 8 hrs (continuo)	IIIC
Cefepime	1-2 gr cada 8 hrs	2 gr cada 8 hrs (continuo)	IIIB
Piperacilina-Tazobactam	4.5 gr cada 8 hrs (continuo)	4.5 gr cada 6 hrs (continuo) en pacientes críticos	IA
Ceftazidima-Avibactam	2/ 0.5 gr cada 8 hrs	-	IA
Ceftolozano-Tazobactam	1/0.5 gr cada 8 hrs	-	IIIC
Amikacina	15 mg/ kg/día	20 mg/kg/día	IIIC
Gentamicina, Tobramicina	5 mg/ kg/ día	7 mg/kg/día	IIIC
Ertapenem	1 gr cada 24 hrs	-	IIIC
Meropenem	1 gr cada 8 hrs	2 gr cada 8 hrs (continuo)	IIB
Imipenem	0.5-1 gr cada 8 hrs	1 gr cada 6 hrs	IIIC
Colistina	100 mg cada 8 hrs o 150 mg cada 12 hrs	300 mg dosis carga en pacientes críticos	IIIB
Tigeciclina	Dosis Carga: 100 mg Dosis Mantenimiento: 50 mg cada 12 hrs	Dosis Carga: 200 mg Dosis Mantenimiento: 100 mg cada 12 hrs	IIIB
Sulbactam	1 gr cada 6 hrs	2 gr cada 6 hrs	-
Fosfomicina	6 gr cada 6 hrs u 8 gr cada 8 hrs	-	IIIC

Fuente: C. Gudiol et al. / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020;38 (4):174–181

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO ANTE UN FOCO DE INFECCIÓN EVIDENTE

En caso de presentar colitis neutropénica se recomienda iniciar tratamiento antibiótico de amplio espectro como piperacilina-tazobactam, imipenem, o meropenem que incluya actividad frente a gramnegativos, grampositivos y anaerobios. (IIIA).⁴⁹

En caso de presentar infección perianal, la realización de un tacto rectal está contraindicado. Sin embargo, es fundamental una exploración minuciosa de la región perianal. (IIIB). Los tratamientos de elección son piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem (IIIA). Ante la sospecha clínica de un absceso perianal, se debe asegurar tratamiento activo frente a bacilos gramnegativos, enterococos y anaerobios (IIIA).¹³

En caso de presentar una infección de piel y tejidos blandos, se recomienda iniciar tratamiento con un betalactámico antipseudomonas de amplio espectro con actividad frente a cocos grampositivos, incluidos *S. aureus*. (IIIA).⁵⁰ Se recomienda obtener una muestra de tejido para análisis microbiológico e histopatológico de cualquier lesión cutánea sospechosa de ser fuente de infección (IIIB). Si se sospecha una infección necrotizante grave, se recomienda clindamicina que inhiben la producción de toxinas. (IIIA).⁵¹

En caso de presentar una infección relacionada con catéter intravascular se recomienda iniciar tratamiento con un betalactámico antipseudomonico junto con un fármaco con actividad específica frente a grampositivos farmacorresistentes como vancomicina o daptomicina. (IIIA). Linezolid no se recomienda en esta situación (IIIB). Si la infección se considera grave y el catéter es la fuente obvia de infección, se debe retirar el catéter inmediatamente antes de que se conozcan los resultados microbiológicos. (IIIB).⁵²

En caso de presentar infección en senos paranasales, se recomienda iniciar tratamiento antibiótico con un betalactámico con actividad frente a cocos grampositivos, incluidos *S. pneumoniae* y *S. aureus*. (IIIA). En pacientes de riesgo (neutropenia prolongada, corticoterapia), se debe añadir tratamiento frente a *Aspergillus*, que pueden dar un cuadro de sinusitis inicialmente difícil de diferenciar de una de etiología bacteriana. (IIIB).⁵³

En caso de presentar neumonía se recomienda iniciar tratamiento antibiótico con un betalactámico de amplio espectro con actividad frente a *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. (IIIA). En pacientes con neumonías nosocomiales se recomienda combinar un segundo antibiótico, según la epidemiología local. (IIIB). Si la infección es comunitaria y se sospecha de una neumonía atípica, se debe considerar combinar con fluoroquinolonas o macrólidos. (IIIB). Durante epidemias de gripe, se recomienda añadir al tratamiento empírico oseltamivir (IIIC). En pacientes de riesgo con infiltrados bilaterales, se debe considerar otras posibles etiologías como *Pneumocystis Jirovecii*, citomegalovirus, etc. (IIIB).⁵⁴

En caso de presentar Infección del Tracto urinario se recomienda comenzar con un betalactámico con actividad antipseudomonas (IIIA). Se debe considerar agregar un segundo antibiótico en pacientes críticos, aquellos con catéteres urinarios permanentes y/o antecedentes previos de colonización o infección con bacterias mutirresistentes, según la epidemiología local (IIIB).¹³

En caso de meningitis aguda, el tratamiento antibiótico debe incluir un betalactámico con actividad frente *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa* con buena penetración en el líquido cefalorraquídeo (cefepima o meropenem) y ampicilina para cubrir *Listeria monocytogenes*. (IIIA). En pacientes con lesiones ocupantes de espacio, considerar otras etiologías como *cryptococcus*, *listeria*, *nocardia*, hongos filamentosos, toxoplasmosis y *mycobacterium tuberculosis*. (IIIB).⁵⁵

Tabla 8. Antibioticoterapia empírica según el foco de infección

Sitio de Infección	Tratamiento Antibiótico	Comentarios
Mucositis Orofaringea Leve	-Cefepime	Si hay sospecha clínica considerar antiviral o tratamiento antifúngico con aciclovir en pacientes sin profilaxis
Mucositis Orofaringea Moderada-Crónica	-Piperacilina-Tazobactam -Imipenem o Meropenem	Considerar añadir tratamiento para Clostridium Difficile si hay alto índice de sospecha
Enterocolitis Neutropenica	-Piperacilina-Tazobactam -Imipenem o Meropenem	Considerar tratamiento contra enterococos resistentes a Ampicilina
Infección Perianal	-Piperacilina-Tazobactam -Imipenem o Meropenem -Cefepime	Si hay sospecha de infección necrotizante grave, añadir clindamicina
Infección en piel y tejidos blandos	-Piperacilina-Tazobactam -Imipenem o Meropenem +/- -Vancomicina, Linezolid o Daptomicina	Si hay antecedentes de colonización o infección por SARM
Infección del Catéter Intravascular	-Piperacilina-Tazobactam -Imipenem o Meropenem +/- Vancomicina,Daptomicina	Linezolid no se recomienda en este entorno
Senos Paranasales	-Cefepime -Piperacilina-Tazobactam -Imipenem o Meropenem	En pacientes de riesgo (neutropenia prolongada, corticoides), ante la menor sospecha de infección fúngica, añadir tratamiento activo frente a Aspergillus y los Mucorales
Neumonía	-Cefepime -Piperacilina-Tazobactam -Imipenem o Meropenem +/-	Considerar asociar fluoroquinolonas o macrólidos si la neumonía es adquirida en la comunidad y se sospecha de una etiología bacteriana atípica
	-Fluoroquinolonas, aminoglucosidos, colistina	En pacientes con colonización por SARM, considerar combinar con Vancomicina o Linezolid Durante la temporada de Gripe, usar Oseltamivir empírico hasta obtener resultados de PCR
Infección del Tracto Urinario	-Cefepime -Piperacilina-Tazobactam -Imipenem o Meropenem	Considerar otras causas como Pneumocystis jirovecii o citomegalovirus en pacientes de riesgo con consolidaciones bilaterales Considerar la adición de un aminoglucosido o glucopeptido en pacientes en estado crítico, aquellos con catéteres urinarios y/o antecedentes de colonización o infección con microorganismos multirresistentes
Meningitis Aguda	-Cefepime o Meropenem +	En pacientes de riesgo con clínica sugestiva o pacientes con lesiones ocupantes en SNC, considerar causas como Cryptococcus, Listeria, Nocardia, hongos filamentosos, Toxoplasmosis y M. Tuberculosis
Meningoencefalitis	-Ampicilina + -Aciclovir	

Fuente: C. Gudiol et al. / Enferm Infecc Microbiol Clin. 2020;38 (4):174–181

ANTIFÚNGICOS

Si bien la administración de Antimicóticos no se realiza de manera inicial en los pacientes con neutropenia febril, se debe considerar su uso cuando el paciente en el cuarto día de tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro persiste con fiebre, aunque generalmente se indica entre los 7 y 10 días de haber iniciado el antibiótico inicial.¹⁰

Tabla 9. Antifúngicos recomendados en Neutropenia Febril

Fármaco	Dosificación	Espectro	Comentario
Fluconazol	Adultos con función renal normal: 400 mg/día (IV/VO)	Actividad: <i>Candida</i> spp. Hongos dimórficos (<i>H. capsulatum</i> ; <i>C. immitis</i> , <i>C. posadasii</i>) y <i>C. neoformans</i>	Resistencia intrínseca de <i>C. krusei</i> Resistencia variable de <i>C. glabrata</i> No activo frente a <i>Aspergillus</i> spp. y mucorales
Itraconazol	200-400 mg/día (VO)	Actividad: <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp. y hongos mohos poco frecuentes Hongos dimórficos (<i>H. capsulatum</i>); <i>C. immitis</i> (<i>C. posadasii</i>) y <i>C. neoformans</i>	Múltiples interacciones medicamentosas y contraindicado en pacientes con disfunción cardíaca sistólica
Voriconazol	Inicial: 6 mg/kg/ cada 12 h y sostenimiento: 4 mg/kg/ cada 12 h (IV) 200 mg/ cada 12 h (VO)	Principal actividad: <i>Candida</i> spp.; <i>Aspergillus</i> spp. Menor actividad frente a hongos dimórficos	Pobre actividad frente a mucorales Activo con <i>C. krusei</i> y <i>C. glabrata</i>
Posaconazol	400 mg/cada 12 h Profilaxis: 200 mg/día	Primera elección en AI Actividad: <i>Candida</i> spp. Actividad frente a varios mucorales Hongos dimórficos (<i>H. capsulatum</i>); <i>C. immitis</i> (<i>C. posadasii</i>) y <i>C. neoformans</i>	No datos disponibles como tratamiento en CI y AI Tratamiento solo o asociado a mucormicosis Mayor indicación: profilaxis
Anfotericina B desoxicolato AnfB-D	0.5-1.5 mg/kg/día Administrar con antipiréticos, antihistamínicos	Amplio espectro: <i>Candida</i> spp; <i>Aspergillus</i> spp. y mucorales Hongos dimórficos Hongos mohos excepcionales <i>C. neoformans</i>	Resistencia intrínseca de: <i>A. terreus</i> y <i>C. lusitanae</i> Toxicidad renal e infusional
Anfotericina B liposomal	3-5 mg/kg/día		Disminuye la toxicidad renal comparada con AnfB-D
Caspofungina	Inicial: 70 mg/día (IV) Sostenimiento: 50 mg/día (IV)	Actividad: <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp. No efectivo frente a otros mohos y hongos dimórficos	
Anidulafungina	100 mg/día (IV) Para AI: hasta 150 mg/día		
Micafungina	Inicial: 200 mg/día Sostenimiento 100 mg/día		

Fuente: Gaceta Mexicana de Oncología. 2016;15(4):212---221

Existen ciertos criterios para considerar a los pacientes como alto riesgo para presentar infección fúngica, como los pacientes que presentan neutropenia más de 10 días, pacientes tratados con trasplantes de médula ósea alogénica y pacientes con uso de esteroides a dosis altas. El antifúngico que se vaya a prescribir debe tener actividad frente a *Candida* y *Aspergillus*. El tratamiento debe mantenerse hasta la recuperación de las cifras de neutrófilos, acorde a la respuesta del paciente. ¹⁰

FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS GRANULOCITICAS

La intensidad y duración de la neutropenia son los factores más importantes para una infección severa, por lo que evitar la neutropenia o reducir los factores ocasionales son parte fundamental del tratamiento. Los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G) son agentes biológicos que regulan la proliferación, diferenciación, supervivencia y activación de las células de linaje mieloide. ⁵⁶

Los factores estimulantes de colonias no se recomiendan de forma rutinaria en el tratamiento de la neutropenia febril (IIB). Se puede considerar su uso terapéutico en pacientes con mayor riesgo de complicaciones relacionadas con la infección o predictores de mal pronóstico (IIB). Los estudios más recientes han demostrado que el uso profiláctico de estos factores puede reducir el riesgo, severidad y duración de la neutropenia febril. Los más utilizados son, filgrastim, y su forma pegilada, pegfilgrastim. ⁵⁷

El uso de los FEC-G está indicado cuando el riesgo de desarrollar neutropenia febril por el régimen de quimioterapia es igual o superior al 20%. Además, se recomienda su uso en pacientes que hayan experimentado neutropenia febril en un ciclo anterior de quimioterapia. ⁵⁸

ÉXITO DE NEUTROPENIA FEBRIL

El tratamiento antibiótico empírico puede suspenderse en pacientes hematológicos con neutropenia febril que no tengan infección clínica o microbiológicamente documentada, si han estado afebriles durante al menos 72 hrs, hemodinámicamente estables y asintomáticos desde entonces, independientemente del recuento de neutrófilos o la duración de la neutropenia (IIA). ⁵⁹

Tras la suspensión del tratamiento, el paciente debe permanecer en estrecha observación clínica durante al menos 24 a 48 hrs, de forma que pueda reiniciarse precozmente el tratamiento antibiótico en caso de reaparición de la fiebre (IIB). ⁶⁰

B. ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Existen diferentes tipos de documentos que se desarrollan con el propósito de asistir al médico en la toma de decisiones diagnósticas y/o terapéuticas, como por ejemplo los artículos de posicionamiento, las guías de práctica clínica, los protocolos clínicos y los consensos clínicos. Un artículo de Posicionamiento generalmente es redactado por una sociedad científica y se enfoca en explicar, justificar o sugerir una forma particular de tratamiento. La información es dependiente del cuerpo científico que lo desarrolla y por lo tanto representa una opinión sobre el tema con evidencia inconclusa, por lo que requiere una actualización constante.⁶¹

Una guía de práctica clínica está diseñada para obtener resultados clínicos óptimos a través de la estandarización de la práctica médica. La información se obtiene mediante una revisión sistemática de la mejor evidencia científica y el resultado es un conjunto de enunciados, recomendaciones y algoritmos con el objetivo de asistir al médico en su toma de decisiones.⁶² Un consenso entrega un producto final elaborado por un panel de expertos de manera multidisciplinaria que revisan, en forma sistemática la información disponible con el fin de entender un tópico clínico importante. Dicho panel debe tener un conocimiento clínico y técnico que proponga diversos abordajes del problema clínico y realizar recomendaciones de acuerdo a los datos disponibles.⁶³

El Término “Consenso” es una palabra de origen latino que significa “acuerdo”, “unidad” o “asentimiento” (consentimiento común). La idea de “consenso” se remonta desde la antigüedad, en la filosofía griega cuando el significado primitivo de “consenso” se aproximaba a “consentimiento”, bajo la perspectiva de que si una opinión era apoyada por la mayoría debía ser correcta, siendo la aceptación general una prueba de verdad (consensus gentium). Actualmente el “consenso” es un acuerdo general que se construye de forma gradual y cuidadosa, en el cual se proponen metas a perseguir cotidianamente. Es por ello que el consenso es uno de los principales desafíos de las sociedades democráticas actuales.⁶⁴

La medicina basada en evidencia fue propuesta y definida hace 30 años por Gordon Guyatt como una estrategia para superar la práctica médica basada en la intuición, la racionalidad o la experiencia clínica no sistematizada, incorporando aspectos que requieren la utilización consiente, juiciosa y explícita de las mejores evidencias disponibles en la toma de decisiones sobre el cuidado sanitario de los pacientes.⁶⁵ La medicina basada en evidencias fue establecida sobre la base de dos principios: a) se debe usar la mejor evidencia disponible y b) la evidencia no es suficiente para tomar una decisión, lo que implica la participación del paciente como un ser con voluntad, con valores y preferencias.⁶⁶

En febrero de 1998, un grupo de expertos se reunió en Miyazaki, Japón, emitieron el primer conjunto de recomendaciones para el uso de antimicrobianos en pacientes con neutropenia febril en Japón, con base en la evidencia disponible en ese momento.⁶⁷

En 1999 Jarque I and Sanz Ma et al. Realizaron una búsqueda de estudios que evaluaran el tratamiento de pacientes adultos con neutropenia febril. Encontraron que la mayoría de los estudios recomendaban el uso de una terapia combinada que incluía un betalactámico más un aminoglucósido. Sin embargo, los estudios que comparaban la terapia combinada con la monoterapia con antibióticos de amplio espectro como carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación no demostraban diferencias relevantes en el resultado. Ellos concluyeron que la terapia empírica reducía significativamente la mortalidad. Demostraron que la monoterapia con antibióticos de amplio espectro era una alternativa factible frente a la terapia combinada y que la terapia anti fúngica temprana con Anfotericina B es esencial en caso de fiebre persistente.⁶⁸

En 2002 Rolston et al. abordó los conceptos más relevantes en las guías IDSA (Infectious Diseases Society of America) para el uso de agentes antimicrobianos en el tratamiento de pacientes con neutropenia y cáncer. Para el inicio del tratamiento primero se debe determinar si el paciente tiene un riesgo alto o bajo de padecer una infección. Si el riesgo es alto se debe iniciar con antibiótico IV. En segundo lugar se determina si el paciente califica para el uso de Vancomicina. Si califica para Vancomicina se comienza un esquema combinado con Vancomicina más cefepima, ceftazidima o un carbapenémico. Si no está indicada la Vancomicina se debe comenzar monoterapia con cefepima, ceftazidima o un carbapenémico. En caso de persistir con febril tras 5-7 días de antibiótico y la neutropenia no resuelve, se recomienda añadir tratamiento anti fúngico, tomando como primera elección anfotericina B o caspofungina.⁶⁹

En 2003 Tamura K. et al. Realizo un ensayo en Japón de pacientes con neutropenia febril, un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado, con el fin de validar las primeras directrices japonesas para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril y cáncer. Encontró que la monoterapia con cefepima fue tan efectiva como la terapia combinada cefepima-amikacina en pacientes con neutropenia febril y trastornos hematológicos. Concluyo que los pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo podían recibir ciprofloxacino o levofloxacino por vía oral con o sin amoxicilina con ácido clavulánico o monoterapia con cefepima, ceftazidima o un carbapenémico intravenoso y que los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo debían recibir una terapia combinada con cefepime, ceftazidima o un carbapenémico más un aminoglucósido.⁷⁰

En 2013 la Sociedad Americana de Hematología publica las “directrices basadas en la evidencia para el tratamiento de la Neutropenia Febril en neoplasias hematológicas”, la cual es una revisión las recomendaciones emitidas por la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) y la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), con la intención de poner en práctica la Medicina Basada en Evidencias, y de esta forma enfrentar una decisión clínica con respaldo de una evidencia de calidad.⁷¹

En 2014 La Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, publicó el “Consenso Mexicano para el Abordaje Diagnóstico y Terapéutico del Paciente con Neutropenia Febril”, con la finalidad de unificar los criterios para el tratamiento de la Neutropenia Febril de acuerdo a los recursos de las diferentes instituciones públicas y privadas. Así como también acorde a la flora microbiana, su sensibilidad y resistencia. Este consenso permitió distinguir al paciente con neutropenia febril que debía ser tratado dentro del hospital y aquel que podía ser tratado de manera ambulatoria, y permitió establecer la mejor estrategia terapéutica en función de la condición hemodinámica del paciente y del sitio de infección. De tal manera que el tratamiento inicial es diferente para el paciente con choque séptico sin sitio infeccioso conocido que para un paciente con infección de tejidos blandos por catéter o colitis neutropénica.⁷²

En 2014 se publicó un estudio de cohorte prospectivo realizado por Rosa et al. y compañía en un periodo comprendido entre octubre 2009 y agosto 2011 donde se buscó evaluar la asociación entre la adherencia a un Programa de Administración de Antimicrobianos (ASP) y la mortalidad entre pacientes oncológicos hospitalizados con neutropenia febril en el área de hematología del Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rio Grande do Sul, en Brasil. Se evaluaron un total de 307 episodios de NF en 169 sujetos. Todos los pacientes adultos que ingresaron en la sala de hematología con cáncer y NF fueron seguidos durante 28 días. Se determinó la adherencia del Programa de Administración de Antimicrobianos a la prescripción antimicrobiana inicial. Las tasas de mortalidad de los pacientes tratados con antibióticos según el protocolo ASP se compararon con las de los pacientes tratados con otros regímenes de antibióticos. Se concluyó que la adherencia al ASP se asoció de forma independiente con una mortalidad más baja.⁷³

En 2015 Hoffman, M.J. y compañía realizaron un estudio retrospectivo en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Chicago, en pacientes con neutropenia febril del 1 de enero del 2013 al 30 de junio del 2013. Se incluyeron 74 pacientes al estudio. El objetivo fue medir el cumplimiento de las pautas de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) para neutropenia febril. Se encontró que se utilizó vancomicina empírica sin indicación en el 40% de los casos. Los pacientes recibieron antibióticos inadecuados al ingreso en el 27.7% de los casos. Los pacientes recibieron antibióticos inadecuados a las 48 a 72 hrs en el 21.5% de los casos y recibieron antibióticos inadecuados al día 4-7 en el 26.2% de los casos. El uso de Vancomicina sin indicación fue el factor más común y fue el motivo de antibióticos inadecuados en el 77.8%, 57.1% y 35.3% de los casos respectivamente. El estudio concluye que a pesar de las pautas de neutropenia febril de la IDSA, el cumplimiento es deficiente y parece deberse principalmente al uso excesivo de vancomicina.⁷⁴

En un 2018 se publicó un estudio retrospectivo, transversal realizado por Dody Ranuhardy en un periodo comprendido entre 2008 al 2012, donde se analizó la tasa de mortalidad comparado con la adherencia a las guías de neutropenia febril de pacientes hemato-oncológicos hospitalizados en el Hospital Darmhais-Centro Nacional del Cáncer en Yakarta, Indonesia, contando con una muestra de 111 casos, con una edad

media de 37.8 años. El apego al Algoritmo de Neutropenia se evaluó de acuerdo a 5 parámetros: 1) Utilización de Antibióticos empíricos al inicio del tratamiento según el grado de riesgo. 2) Sustitución del Antibiótico en caso de Empeoramiento a las 72 horas. 3) Examen para reevaluación después de 72 horas. 4) Administración de Fármacos Antifúngicos según el grado de riesgo. 5) Terminación del Antibiótico y/o Antifúngico según el grado de riesgo. En este estudio se encontró que los médicos que se adhirieron al inicio del tratamiento principal (81.1%) fueron superiores a los que no (18.2%), y se demostró que la Adherencia al Algoritmo de Manejo para Neutropenia Febril tuvo un efecto significativo en la tasa de mortalidad en comparación con la falta de apego. ⁷⁵

En 2018 Chastain DB, Wheeler S, Franco-Paredes C, Olubajo B, Hawkins WA et al. realizaron un estudio de cohorte, retrospectivo, con el propósito de evaluar el uso de vancomicina empírica para pacientes con Neutropenia Febril (NF) con respecto a la adherencia a las pautas de tratamiento. El uso de vancomicina se evaluó como parte de la terapia empírica y nuevamente después de 72 horas. Sesenta y cuatro pacientes fueron incluidos. En general, el uso empírico inapropiado de vancomicina fue observado en más del 30% de los pacientes. De 35 pacientes con indicaciones de vancomicina empírica, sólo el 68% lo recibió. A las 72 h, se produjo la continuación, desescalada o suspensión adecuada de vancomicina en 21 de 33 pacientes. En la regresión univariada, la malignidad hematológica se asoció con prescripción empírica de vancomicina, ya sea por inicio o suspensión (odds ratio 4,0, 95% de confianza intervalo 1.31–12.1). Ninguna variable se asoció de forma independiente con la continuación inadecuada a las 72 hrs. Este estudio demostró que existe una pobre adherencia a las guías de prescripción de vancomicina como terapia empírica y al 72 hrs reevaluación en pacientes con Neutropenia Febril. ⁷⁶

En 2018 Doaa Naeem y compañía realizaron un estudio transversal en pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril con el propósito de evaluar el cumplimiento de las pautas de manejo de neutropenia febril en un hospital de tercer nivel en Arabia Saudita. Se revisaron expedientes electrónicos de Enero del 2014 a Diciembre del 2014. Cien episodios de Neutropenia Febril cumplieron con los criterios de inclusión. La edad media de los pacientes fue de 41 años. El 52% eran mujeres y el resto hombres. El diagnóstico más común fue linfoma (33%). En cuanto al cumplimiento de las guías institucionales de neutropenia febril, el 55% de los pacientes recibió un tratamiento que no cumplió con las guías. El tratamiento de incumplimiento más común fue la dosificación incorrecta de amikacina en el 31% de los pacientes, seguida de la dosificación incorrecta de vancomicina en el 20%, la dosificación incorrecta de piperacilina-tazobactam en el 19%, el uso inadecuado de carbapenémicos en el 18% y el uso no adecuado de vancomicina en el 12% de los pacientes. Entre estos 19 episodios de Neutropenia Febril, predominaron los patógenos Gram-negativos y fueron identificados en el 74% de los episodios, seguidos por patógenos Gram-positivos en el 16% y patógenos polimicrobianos en 10%. El tiempo medio hasta la defervescencia fue de 2,21 ± 2 días. El estudio concluye que existe un alto porcentaje de incumplimiento de los lineamientos institucionales para el manejo de neutropenia febril. ⁷⁷

En 2019 O'Horo et al. realizó un estudio con el propósito de mejorar los programas de implementación de antibióticos en los pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril. Se realizó una capacitación educativa al personal con el propósito de mejorar la toma de decisiones clínicas y posteriormente se evaluó el cumplimiento de las practicas antes, durante y después de la implementación de un programa clínico. El alcance fue el tratamiento empírico de los pacientes con neutropenia febril en las primeras 24 hrs. Al inicio del estudio el 71% de los pacientes presentaba una mejora en las prácticas clínicas, sin embargo, en el seguimiento el porcentaje disminuyo al 27.3%, 4 meses después el proyecto fue completado con una mejora de las prácticas clínicas del 33.3%. ⁷⁸

En 2019 Faine, B. y compañía realizaron un estudio de cohorte observacional, en pacientes oncológicos con neutropenia febril en un servicio de urgencias, de un hospital de tercer nivel en Iowa, Estados Unidos, en el periodo comprendido entre enero del 2009 y julio 2018. En este estudio se incluyeron 237 pacientes con neutropenia febril de los cuales 94 eran de bajo riesgo y 143 de alto riesgo. Ochenta y nueve (94.7%) de los pacientes con bajo riesgo recibieron terapia antimicrobiana de amplio espectro. La tasa de mortalidad a los 30 días fue de 2.9% en pacientes de bajo riesgo y del 16% en pacientes de alto riesgo. Se administró vancomicina al 38.4% de los pacientes. En los pacientes de alto riesgo, la administración de vancomicina fue inadecuada en 42 (71.2%) de los casos. La infección de *C. difficile* ocurrió en 10 (10.6%) de los pacientes de bajo riesgo y 4 (2.8%) de los pacientes de alto riesgo. Este estudio concluye que la adherencia a las pautas de neutropenia febril fue baja, particularmente en la población de bajo riesgo, lo que resulto en ingresos hospitalarios innecesarios y la administración de antibióticos de amplio espectro inadecuados. ⁷⁹

En 2021 Blanco, M.C. et al. realizó un estudio de cohorte observacional, retrospectivo, en un Hospital de tercer nivel en Barcelona en pacientes onco-hematológicos con neutropenia febril, en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2017 y el 31 de Diciembre del 2017. Este estudio se realizó con la intención de conocer la adherencia en la atención de los servicios de urgencias en pacientes con neutropenia febril de acuerdo a las guías basadas en la evidencia de esa institución. Se incluyeron 166 pacientes, los cuales recibieron tratamiento para el cáncer en los últimos 30 días anteriores a su presentación. Se encontró que el tiempo hasta la primera dosis de antibióticos dentro de la primera hora solo ocurrió en 16 (9.6%) de los casos. El 69.3% (115) de los pacientes recibieron su primera dosis de antibióticos en más de 2 horas, lo que no se correspondía con el protocolo de neutropenia febril institucional. El estudio concluye en la necesidad inminente de tomar acciones para mejorar el manejo de los pacientes con neutropenia febril. ⁸⁰

En 2019 la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI) y la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) publican el “Consenso para el manejo de la Neutropenia Febril en pacientes con enfermedades hematológicas malignas” con el objetivo de actualizar las recomendaciones sobre el manejo inicial del paciente hematológico que desarrolla neutropenia febril en el escenario actual de multirresistencia.¹³

En 2019 Gómez-Ochoa G y cols. Realizaron un estudio retrospectivo, observacional y analítico, en un hospital de Alta especialidad en Oaxaca, México, con el objetivo de cuantificar el éxito terapéutico de los esquemas antimicrobianos empíricos administrados en el tratamiento de neutropenia febril de alto riesgo. Se analizaron 42 pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, el género más afectado fue el masculino en el 62% de los casos, en orden de frecuencia los esquemas de quimioterapia prescritos fueron: LAL-6, LAL-10 y LANOL-9, y una minoría recibió quimioterapia no intensiva. Se documentó infección en casi la mitad de los casos. Los esquemas de antibiótico más prescritos fueron ceftazidima-amikacina e Imipenem. El inicio temprano de antibióticos ocurrió en el 67% de los pacientes, 40% requirieron vancomicina y 12% recibieron anfotericina. Se concluyó que el éxito terapéutico se logró en el 93% de los pacientes, el éxito terapéutico con ceftazidima-amikacina (88%) e Imipenem (95%) fue semejante con ambos antibióticos.⁸⁵

En 2016 Basaran C y cols. Realizaron un estudio prospectivo en un hospital en Turquía, con el objetivo de determinar la frecuencia, el tipo, la etiología de las infecciones y los factores de riesgo de infecciones y mortalidad en pacientes con cáncer hospitalizados. Se realizó seguimiento a 473 pacientes con cáncer con 818 episodios de hospitalización y 384 episodios de infección. Las comorbilidades más importantes incluyeron hipertensión arterial sistémica (13.4%), Diabetes tipo 2 (10.2%), antecedentes de enfermedad coronaria (4.8%) y enfermedad renal crónica (2.7%). El 79% de las infecciones fueron nosocomiales y se observó neutropenia febril en el 51% de los episodios de infección. Se encontró bacteriemia en el 29% de los episodios de neutropenia febril y en el 8% de los pacientes no neutropénicos. Las bacterias grampositivas fueron la principal causa de bacteriemia en el 70% de los casos en pacientes con neutropenia febril. La presencia de un catéter central permanente aumento el riesgo de bacteriemia en 3 veces. La tasa de mortalidad general fue del 17%, mientras que el 34% de los pacientes con infecciones del torrente sanguíneo murieron. La presencia de bacteriemia y el estado avanzado de la enfermedad aumentaron la mortalidad general en 6.1 veces y 3.7 veces, respectivamente.⁹⁰

En 2018 Aliette García y cols. realizaron un estudio ambispectivo y descriptivo en un hospital en Cuba, con el objetivo de caracterizar la infección por *Acinetobacter baumannii* en pacientes con afectaciones hematológicas. En las características epidemiológicas se encontró que la edad promedio fue de 48.3 años, con predominio del sexo masculino en el 65.5% de los casos. Los casos de linfomas fue lo mas frecuente en el 48.3%. La neutropenia febril (48.3%) y la sepsis respiratoria (31.1%) fueron las manifestaciones

clínicas más destacadas. Se concluyó que la infección por *Acinetobacter Baumannii* fue más frecuente en pacientes con afecciones hematológicas malignas que recibieron tratamiento mielodepresor, así como en aquellos que presentaron neutropenia severa, manifestándose clínicamente como neutropenia febril. La resistencia a los carbapenémicos entre los infectados fue de 58.6% y el 24.1% de los casos fallecieron, la resistencia los carbapenémicos se asoció significativamente a la mortalidad. ⁸³

En 2019 Doyle et al. Realizó un estudio de cohorte retrospectivo en un hospital en Sídney, Australia, con el objetivo de determinar el tiempo de administración inicial de antibióticos. Se incluyeron un total de 244 pacientes, de estos, 127 pacientes (52%) recibieron ya sea Piperacilina-Tazobactam o Cefepime, con o sin gentamicina. El tiempo medio para la administración de antibióticos fue de 127 minutos, demostrando un retraso en el tratamiento y variación en la selección de antibióticos. ⁸⁴

En 2017 Horita y cols. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis en red de 50 estudios con 10,872 pacientes, con la finalidad de comparar la eficacia y seguridad de la monoterapia empírica con beta-lactámicos anti pseudomonas en neutropenia febril. Se demostró que Imipenem-cilastatina mostró las mayores probabilidades de éxito. La ceftazidima se relacionó con menor tasa de éxito en comparación con Imipenem-cilastatina y los pacientes tratados con Cefepime tuvieron mayor riesgo de muerte por todas las causas en comparación de los pacientes tratados con Imipenem-cilastatina. Por el contrario, los pacientes tratados con Imipenem-cilastatina tuvieron la menor probabilidad de muerte por todas las causas. El estudio concluye que Imipenem-cilastatina, piperacilina-tazobactam y meropenem pueden ser fármacos razonables de primera elección para el tratamiento empírico de neutropenia febril. ⁸⁶

En 2005 Maertens et al. realizó un estudio prospectivo en un hospital de tercer nivel en Bélgica que incluyó un total de 136 episodios de neutropenia en paciente con riesgo de contraer infección fúngica invasiva. Los pacientes fueron examinados para detectar la presencia de galactomanano y se realizó una evaluación diagnóstica con tomografía computarizada y broncoscopia con lavado bronco-alveolar. Solo los pacientes seropositivos y con un resultado microbiológico positivo más hallazgos radiológicos recibieron terapia antifúngica con Anfotericina B liposomal. El estudio concluye que el enfoque preventivo basado en un protocolo diagnóstico redujo el uso de antimicóticos del 35% al 7.7%, lo que representa una reducción del 78%, lo cual reduce la exposición de fármacos caros y potencialmente tóxicos y condujo al inicio temprano de la terapia antimicótica en el 7.3% de los casos. ⁸¹

En 2011 B.H. Tan et al. realizó un estudio prospectivo randomizado en un hospital de tercer nivel en Singapur con el objetivo de evaluar si realizando análisis regulares de galactomanano reducía el uso excesivo de anti fúngicos de amplio espectro en pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril de alto riesgo. El estudio se realizó en una muestra de 52 casos de neutropenia febril correspondientes a 47 pacientes, el número de casos se dividió en 2 brazos de estudio, 27 casos en el brazo preventivo y 25 casos en el brazo empírico, en el brazo preventivo el anti fúngico de amplio espectro se inició en 7 casos

pese a tener resultados de Galactomanano sérico negativos, mientras que en el brazo empírico el antifúngico de amplio espectro se inició en 10 casos. La supervivencia a las 12 semanas fue de 85.2% en el brazo preventivo y 84% en el brazo empírico. El estudio concluye que en un enfoque preventivo se puede reducir el uso empírico de antimicóticos sin comprometer la supervivencia de los pacientes.⁸²

En 2019 J.R Garzón et al. Realizo un estudio observacional, descriptivo en una unidad de hematología y trasplante de medula ósea en Colombia, con el objetivo de describir las características clínicas, demográficas, frecuencia, tipo de aislamientos microbiológicos y resistencia a los antimicrobianos de pacientes con neoplasias hematológicas que presentaron neutropenia febril. En el estudio se incluyeron 345 episodios de neutropenia febril correspondientes a 193 pacientes. Se documentó foco infeccioso en el 68.1% de los episodios, con aislamiento microbiológico en el 62.9% de los episodios, con predominio de los bacilos gramnegativos en 63.7% de los casos, seguido por los cocos grampositivos en 27.9% y hongos en 4.9%. En cuanto a los mecanismos de resistencia, en los aislamientos *Escherichia coli* y *Klebsiella Pneumoniae* se encontró producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). En cuanto a *Staphylococcus aureus*, se encontró resistencia a meticilina en 6.8% de los aislamientos. Se reportó mortalidad asociada a infección en 16.5% de los casos.⁸⁷

En 2020 K.A. García Rueda y Cols. Realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en un Hospital Universitario en Medellín, Colombia, con el objetivo de describir las características demográficas, clínicas terapéuticas y microbiológicas de los pacientes con malignidad hematológica que desarrollan neutropenia febril. Se incluyeron 110 episodios de neutropenia febril de los cuales 50.9% eran hombres y 49.1% eran mujeres. La edad media fue de 45 años. Los diagnósticos hematooncológicos más frecuentes fueron Leucemia linfocítica aguda (26.3%), leucemia mieloide aguda (26.3%), y linfomas (24.5%). Los principales esquemas de quimioterapia fueron, en orden de mayor a menor frecuencia, CALBG, esquema 7+3, y R-CHOP. En cuanto a los diagnósticos clínicos el 25.8% no tenían ningún foco sospechado, el 24.5% tenían bacteriemia primaria y 19% neumonía. En cuanto al diagnóstico microbiológico, en 55.4% se obtuvo diagnóstico microbiológico, la bacteriemia fue documentada en el 83.3% de los casos. Los microorganismos más comunes fueron *K. Pneumoniae* (30%) y *E. coli* (18%). La resistencia a antibióticos por presencia de bacilos gramnegativos BLEE fue de 33%. La mortalidad ocurrió en el 17% de los pacientes.⁸⁸

III. JUSTIFICACIÓN

La neutropenia febril es una complicación temida en el manejo de los pacientes hemato-oncológicos. Esta debe ser considerada y tratada precozmente puesto que uno de cada dos pacientes con neutropenia febril tiene una infección oculta en el contexto de un paciente inmunocomprometido, es decir debe abordarse como una emergencia médica por la alta morbilidad y mortalidad.

En nuestro hospital no se cuenta con un estudio sociodemográfico ni microbiológico que influya directamente en el tratamiento y la supervivencia de los pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril.

Se ha visto que los pacientes Hemato-oncológico hospitalizados en el Hospital General de Puebla “Dr. Eduardo Vázquez N”, que reciben quimioterapia como parte del tratamiento de las diferentes neoplasias hematológicas malignas presentan Neutropenia Febril durante su hospitalización.

Por este motivo es importante conocer las características sociodemográficas de estos pacientes y el abordaje medico de los especialistas que tratan a esta población ya que este estudio podría beneficiar la toma de decisiones y plantear las mejores estrategias terapéuticas.

Los beneficios de esta investigación ayudaran al personal de salud y administrativo que atienden a los pacientes hemato-oncológicos, a identificar a los pacientes con neutropenia febril permitiendo una atención medica más oportuna, pudiendo disminuir la morbilidad y mortalidad.

IV. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

A.- PRESENTACIÓN DEL PROBLEMA

La neutropenia febril es una complicación seria en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, con una alta prevalencia tanto en neoplasias solidas como en hematológicas. Se estima que cerca del 80% de los pacientes que presentan enfermedades hematológicas malignas presentaran neutropenia febril durante el primer ciclo de quimioterapia o posterior a ella. Se calcula que hasta el 50% de estos pacientes presentan una infección oculta y las tasas de mortalidad asociada a cualquier causa ascienden hasta el 11% en algunas patologías hematológicas malignas.

Es bien sabido que desde los años 60 se determinó la utilidad de instaurar una terapia antimicrobiana de amplio espectro de manera precoz, ya que un retraso en su inicio se relaciona con una mortalidad de hasta el 70%. Este problema impacta de manera negativa a los sistemas de salud, ya que los pacientes requieren mayor tiempo de hospitalización y tratamientos de mayor costo, además de que reduce la esperanza de vida en estos pacientes.

En México se disponen de pocos estudios de Neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos, por lo que las investigaciones más recientes se obtienen de la literatura internacional. Es por ello que Dos Sociedades; la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia emitieron sus recomendaciones en el manejo de estos pacientes con la finalidad de disminuir la morbilidad y mortalidad.

Actualmente desconocemos si los médicos tratantes de estos pacientes en el Hospital General de Puebla "Dr. Eduardo Vázquez N" se adhieren a estas recomendaciones de tratamiento y desconocemos la evolución de los pacientes tratados de esta forma, por lo que nace la siguiente pregunta de investigación:

C. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe Adherencia al Consenso Español para Neutropenia Febril de Alto riesgo en Pacientes Hematológicos Post -Quimioterapia en el Hospital General de Puebla "Dr. Eduardo Vázquez N" durante el periodo 2019 - 2022?

V. HIPOTESIS

No se propone por ser un estudio descriptivo

VI. OBJETIVOS

D. OBJETIVO GENERAL

Describir la Adherencia al Consenso Español para Neutropenia Febril de Alto riesgo en Pacientes Hematológicos Post -Quimioterapia en un Hospital de Segundo Nivel

E. OBJETIVO ESPECIFICO

Examinar los factores sociodemográficos de los pacientes con Neutropenia Febril de Alto riesgo
Describir la Adherencia al Consenso Español para Neutropenia Febril de Alto riesgo en Pacientes Hematológicos Post -Quimioterapia
Identificar el Manejo Terapéutico de los Pacientes con Neutropenia Febril de Alto Riesgo.

VII. MATERIAL Y METODOS

F. DISEÑO DEL PROYECTO

- 1.- Por la participación del investigador: el estudio es observacional
- 2.- Por la direccionalidad: el estudio es transversal
- 3.- Por la temporalidad: el estudio es retrospectivo
- 4- Por el propósito el estudio es descriptivo

G. DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN

I. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de Neutropenia Febril Post Quimioterapia que tengan información completa mayores de 17 años.

Todos los expedientes de pacientes que hayan sido atendido en el periodo comprendido de Marzo del 2019 a Marzo 2022, en el Hospital General de Puebla "Dr. Eduardo Vázquez N".

II. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Expedientes de pacientes que hayan sido trasladados a otra unidad

Expedientes incompletos

Expedientes de pacientes con Neumonía por SARS COV 2

III. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Expedientes de pacientes que hayan pedido su alta voluntaria

H. ESTRATEGIA DE MUESTREO

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se seleccionará de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión en forma consecutiva (una tras otra) y abierta (sin ceguedad), por lo que será no probabilística.

DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

Tipo de muestreo no probabilístico

Muestra propositivo o intencional

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se revisaron 121 expedientes de pacientes hemato-oncológicos ingresados en el área de hospitalización de hematología, de los cuales 91 expedientes cumplieron con los criterios de inclusión para este estudio.

MANEJO ESTADISTICO

Para las variables cuantitativas se utilizarán medidas de tendencia central: media, mediana y promedios y medidas de dispersión: desviación estándar, rangos intercuartiles y proporciones.

Para las variables categóricas se realizará Chi cuadrada o prueba exacta de Fischer.

I. DEFINICION DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala	Medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento hasta el ingreso de esta investigación	Cuantitativa	De razón	Años Cumplidos
Sexo	Condición que distingue al hombre de una mujer	Condición que distingue al hombre de una mujer en esta investigación	Cualitativa	Nominal Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Comorbilidades	Termino utilizado para describir dos o más trastornos o enfermedades en la misma persona	Trastorno o enfermedad que padece el paciente con Neutropenia Febril	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. DM 2 2. HTA 3. OTROS
Agentes Mielotóxicos	Sustancias que producen un efecto tóxico en el sistema Hematopoyético	Sustancias que producen un efecto tóxico en el sistema Hematopoyético en el paciente con Neutropenia Febril	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. Fertilizantes 2. Pinturas 3. Radiación 4. Otros
Diagnostico Hematológico	Procedimiento ordenado y sistemático para establecer de manera clara la circunstancia de una enfermedad	Procedimiento ordenado y sistemático para establecer el diagnostico hematológico del paciente con neutropenia febril	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. LLA 2. LMA 3. L. Linaje Ambiguo 4. L. de Hodgkin 5. Otra
Quimioterapia Empleada	Tratamiento farmacológico empleado para interrumpir la formación de células cancerosas, ya sea por destrucción o para impedir su crecimiento.	Tratamiento farmacológico empleado para interrumpir la formación de células cancerosas, en el paciente con neutropenia febril	Cualitativa	Nominal Policotómica	1. PETHEMA LLA 2. HYPER CVAD 3. FLAG-DAUNO 4. 7+3 5. ABVD 6. LANOL 7. NO INTENSIVA 8. OTRA
Toma de Cultivos en Neutropenia Febril	Técnica que consiste en transferir una muestra microbiológica a un medio artificial para promover intencionalmente su desarrollo	Determinar toma de muestra microbiológica en el paciente con neutropenia febril	Cualitativo	Nominal Dicotómico	1. Si 2. No

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala	Medición
Administración de Antibiótico Empírico en la Primera Hora	Antibiótico que se inicia antes de disponer de información completa sobre la infección	Antibiótico que se inicia en la primera hora de neutropenia febril	Cualitativo	Nominal Dicotómica	1.Si 2.No
Antibiótico empleado como primera opción	Fármaco ideal utilizado para el tratamiento de infecciones bacterianas	Fármaco ideal utilizado para el tratamiento de infecciones bacterianas en paciente con neutropenia febril	Cualitativo	Nominal Policotómico	1.Imipenem 2.Meropenem 3.Ceftazidima 4.Amikacina 5.Cefepime 6.Piperacilina-Tazobactam 7.Otro
Indicación de Vancomicina	Antibiótico perteneciente a la familia de los Glucopéptidos con acción frente a las bacterias grampositivas (aerobias y anaerobias).	Glucopéptido administrado en paciente con neutropenia febril	Cualitativo	Nominal Dicotómica	1.Si 2.No
Antifúngico Empírico	Consiste en la administración de una sustancia capaz de evitar el crecimiento de algunos hongos, cuando el paciente presenta NF por más de 4-7 días	Antifúngico indicado en paciente con neutropenia febril antes de toma de cultivo	Cualitativo	Nominal Dicotómica	1.Si 2.No
Duración de Neutropenia Febril	Tiempo transcurrido desde el inicio de Neutropenia Febril	Tiempo transcurrido desde el inicio de Neutropenia Febril en los pacientes de esta investigación	Cuantitativo	Razón	1.< 7 días 2.> 7 días
Cribado con Galactomanano	Tamizaje con un marcador sérico frente a un componente de la pared celular del Aspergillus	Tamizaje con marcador frente a aspergillus en el paciente con neutropenia febril	Cualitativo	Nominal Dicotómica	1.Si 2.No
Cribado con Tomografía de Tórax	Tamizaje con una técnica radiológica de imagen que permite obtener imágenes de una sección o un plano de un órgano	Tamizaje con Tomografía en paciente con neutropenia febril	Cualitativo	Nominal Dicotómico	1.Si 2.No

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Escala	Medición
Tratamiento Antibiótico Dirigido	Antibiótico específico contra un tipo de bacteria	Antibiótico específico contra un tipo de bacteria en el paciente con neutropenia febril	Cualitativo	Nominal Dicotómico	1.Si 2.No
Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas (FECG)	Glucoproteína que se produce en diferentes tejidos y promueve la maduración de células precursoras localizadas en la médula ósea a Neutrófilos	Administración de FECG en pacientes con neutropenia febril	Cualitativo	Nominal Dicotómico	1.Si 2.No

RECOLECCION DE LA INFORMACIÓN

J. ANALISIS ESTADISTICO

Se realizará con procesador SPSS V27 para Windows. Utilizando estadística descriptiva y paramétrica con la construcción de gráficas.

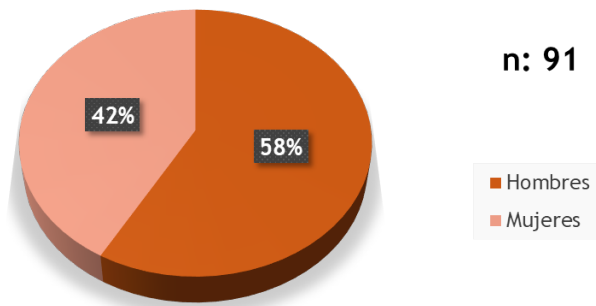
VIII. RESULTADOS

PRESENTACION DE LOS DATOS

Se realizó una revisión de 121 expedientes de pacientes hospitalizados en el servicio de Hematología en el periodo comprendido entre marzo del 2019 a marzo del 2022 en el Hospital General de Puebla, de los cuales 91 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para este estudio. Los datos sociodemográficos se exponen de la siguiente manera:

En el gráfico 1 se muestra que la mayor proporción de pacientes fue del sexo masculino.

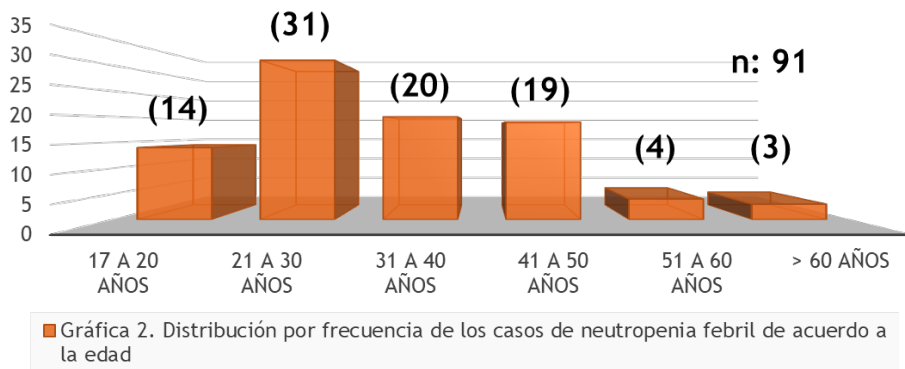
Gráfica 1. Proporción de pacientes con neutropenia febril de acuerdo al sexo



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Se observó que de los 91 pacientes, la edad más frecuente fue de 21 a 30 años y una edad media de 32.2 años. (Gráfico 2)

Gráfica 2. Distribución por frecuencia de los casos de neutropenia febril de acuerdo a la edad

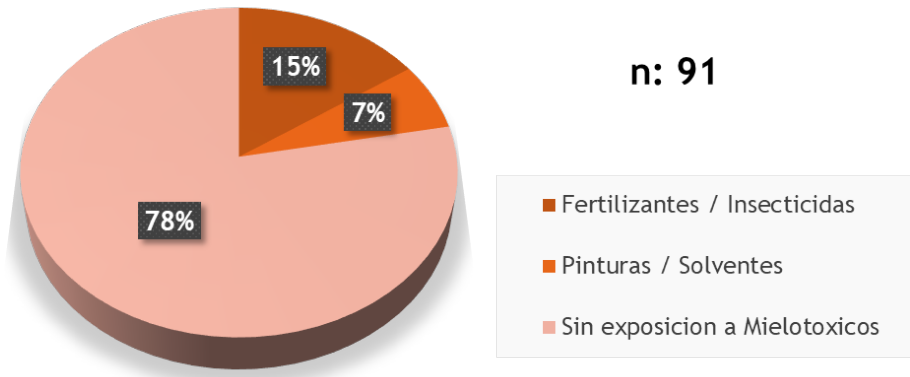


Gráfica 2. Distribución por frecuencia de los casos de neutropenia febril de acuerdo a la edad

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En el gráfico 3 se observó que de los padecimientos hemato-oncológicos, el factor sin exposición a mielotóxicos fue lo más frecuente.

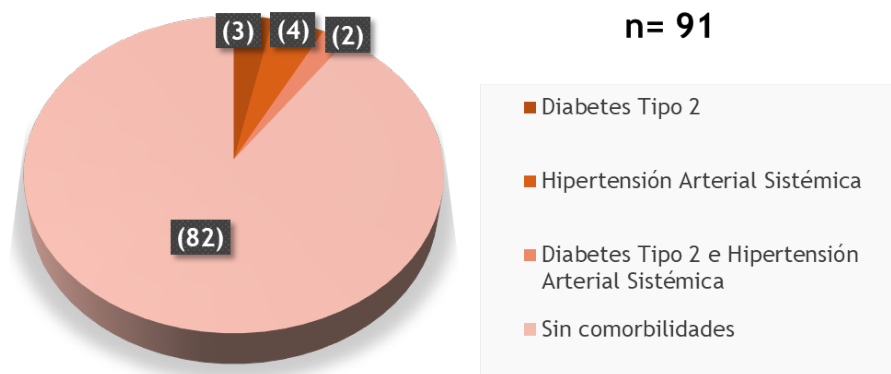
Gráfica 3. Proporción de pacientes con factor a mielotóxicos en padecimientos hemato-oncológicos



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En las comorbilidades asociadas a los pacientes con neutropenia febril, se encontró que, sin comorbilidades fue lo más frecuente. (Gráfico 4)

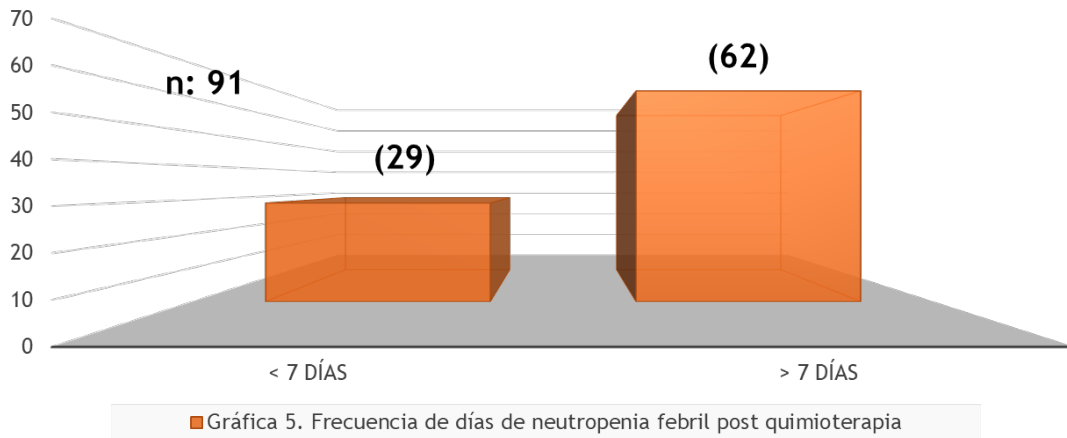
Gráfica 4. Frecuencia de comorbilidades asociadas en pacientes con neutropenia febril



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

El gráfico 5 muestra que los días de neutropenia febril con duración de más de 7 días fue en 62 pacientes.

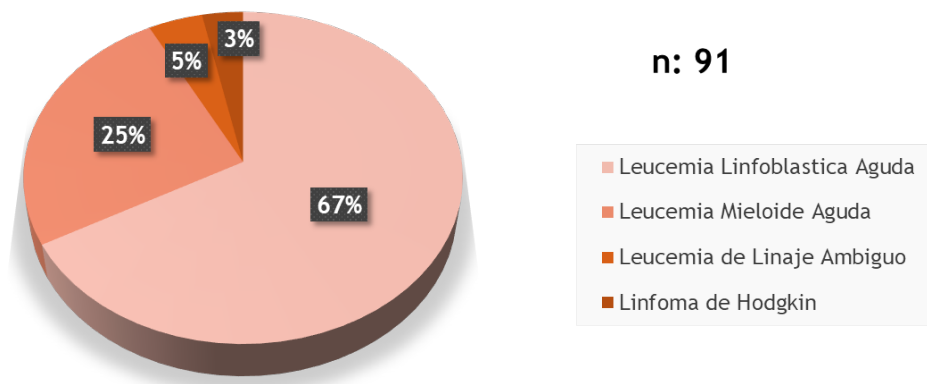
Gráfica 5. Frecuencia de días de neutropenia febril post quimioterapia en pacientes hemato-oncológicos



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

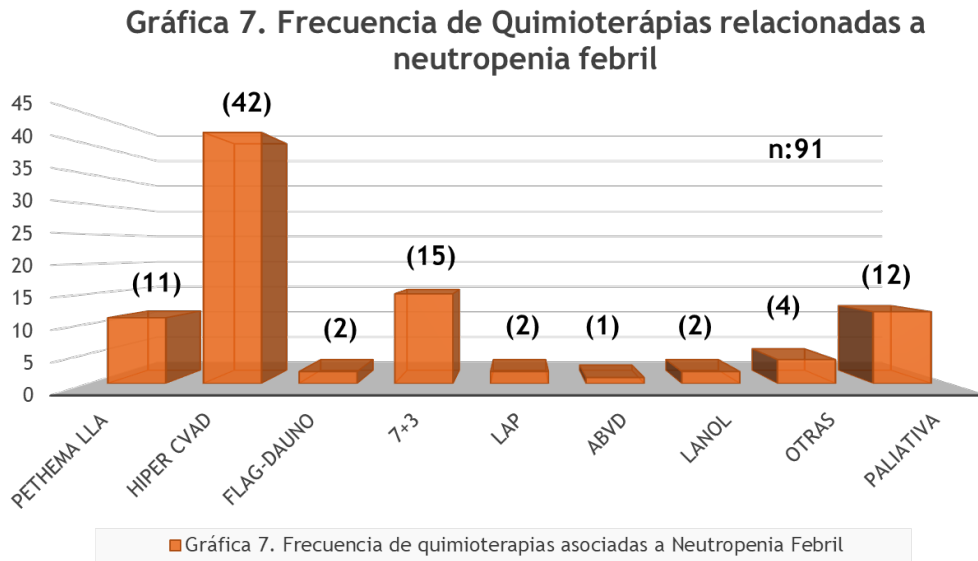
La Leucemia Linfoblástica Aguda fue el diagnóstico hemato-oncológico más frecuente, como se observa en el gráfico 6.

Gráfica 6. Proporción de diagnósticos Hemato-oncológicos asociados a neutropenia febril post quimioterapia



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

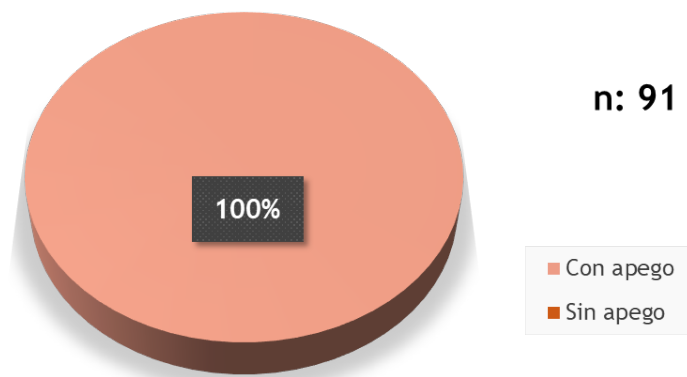
En el gráfico 7 se muestra que el uso de quimioterapia con el esquema HYPER CVAD fue la más frecuente.



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Todos los pacientes con neutropenia febril tuvieron toma de cultivos, como se observa en el gráfico 8.

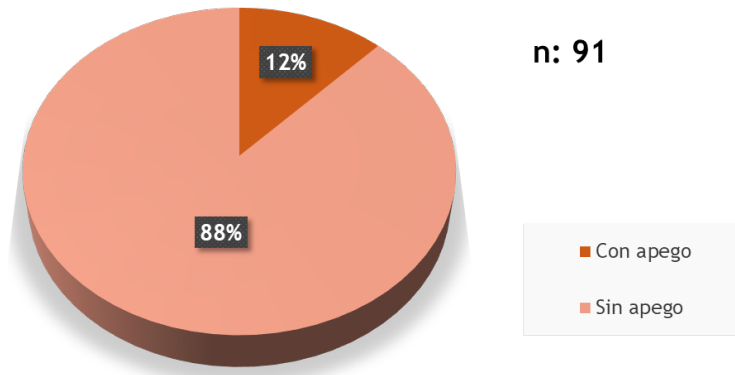
Gráfica 8. Proporción de pacientes con toma de cultivos en neutropenia febril



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Solo el 12% de los pacientes recibieron antibiótico empírico en la primera hora de neutropenia febril, como se observa en el gráfico 9.

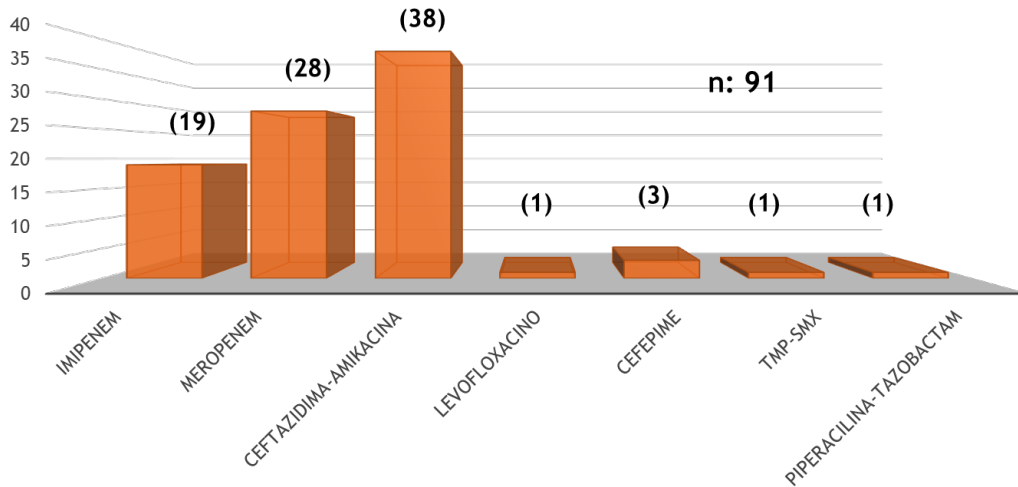
Gráfica 9. Proporción de pacientes con administración de antibiótico empírico en la primera hora



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En el gráfico 10 se observa que el tratamiento antibiótico de primera opción fue ceftazidima-amikacina.

Gráfica 10. Frecuencia de tratamiento antibiótico empleado como primera opción al inicio de la neutropenia febril

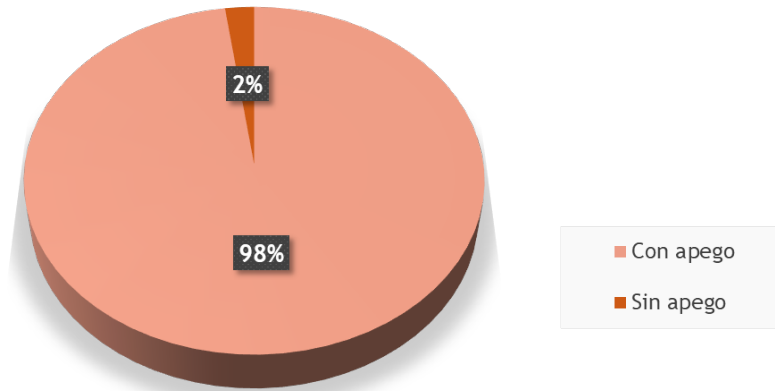


Gráfica 10. Frecuencia de tratamiento antibiótico empleado como primera opción al inicio de la neutropenia febril

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En el 98% de los casos se administró el antibiótico empírico de primera línea, como se muestra en el gráfico 11.

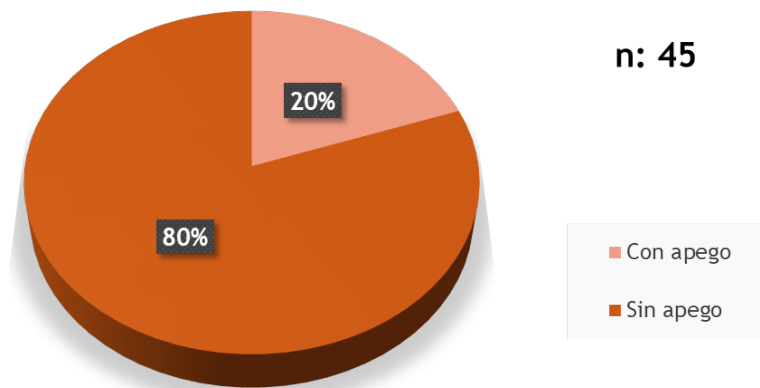
Gráfica 11. Proporción antibiótico empírico de primera línea en neutropenia febril



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En el gráfico 12 se observa que de los 45 pacientes a los que se les administró vancomicina, 80% no tenía indicación.

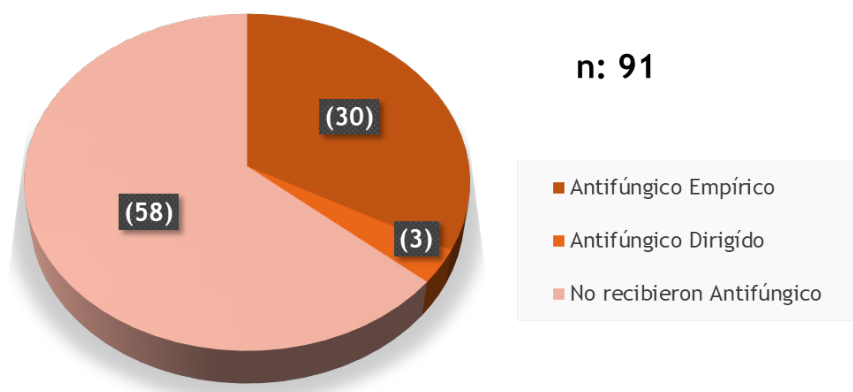
Gráfica 12. Proporción de pacientes con indicación de vancomicina en neutropenia febril



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

La mayoría de los pacientes no recibieron terapia anti fúngica en neutropenia febril (n=58), como se muestra en el gráfico 13.

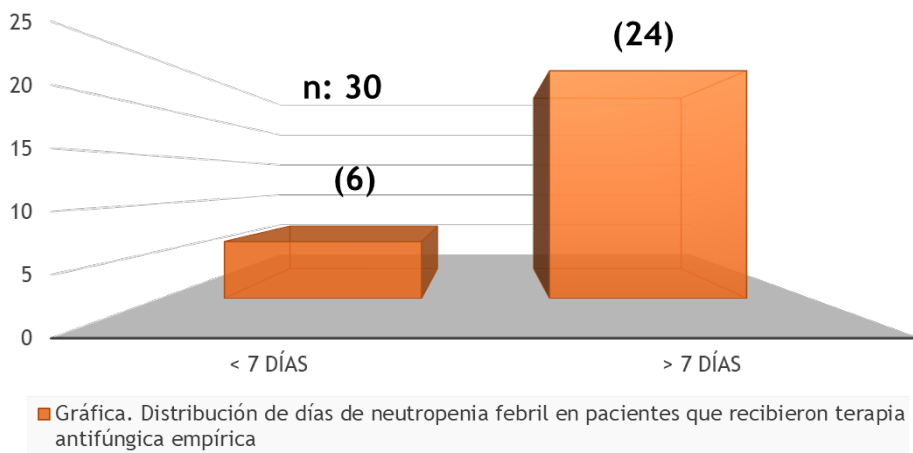
Gráfica 13. Frecuencia de distribución de pacientes con terapia antifúngica en neutropenia febril



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En el gráfico 14 se observa que de los pacientes que recibieron terapia antifúngica empírica, 24 pacientes tuvieron neutropenia febril por más de 7 días.

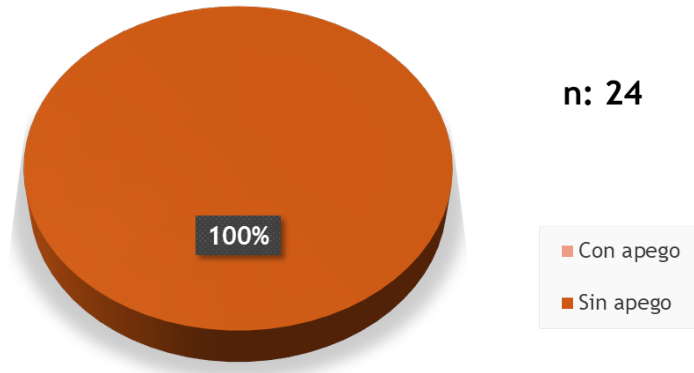
Gráfica 14. Frecuencia de distribución de días de neutropenia febril en pacientes que recibieron terapia antifúngica empírica



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En los pacientes que recibieron terapia antifúngica empírica, ninguno tuvo cribado con galactomanano, como se observa en el gráfico 15.

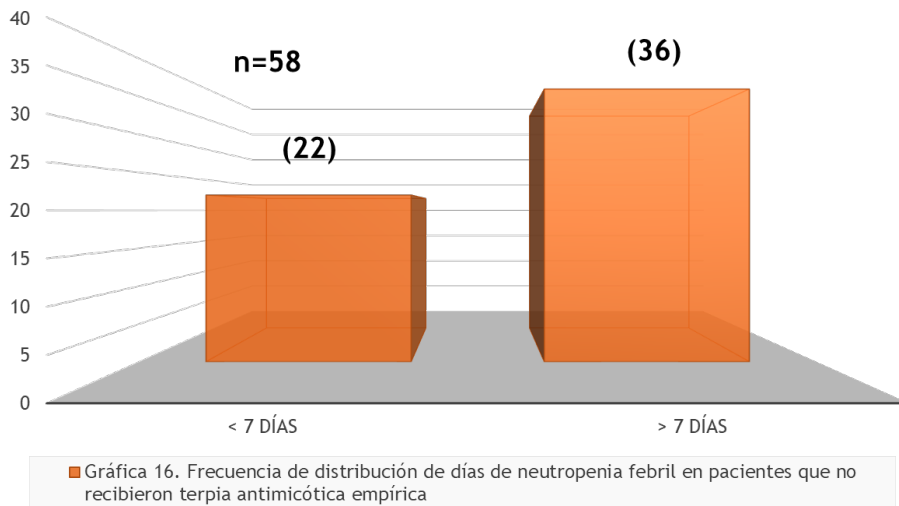
Gráfica 15. Proporción de cribado con galactomanano en pacientes con terapia antifúngica empírica y neutropenia febril > 7 días



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

Los pacientes que no recibieron terapia antifúngica empírica, 36 tuvieron neutropenia febril por más de 7 días, como se observa en el gráfico 16.

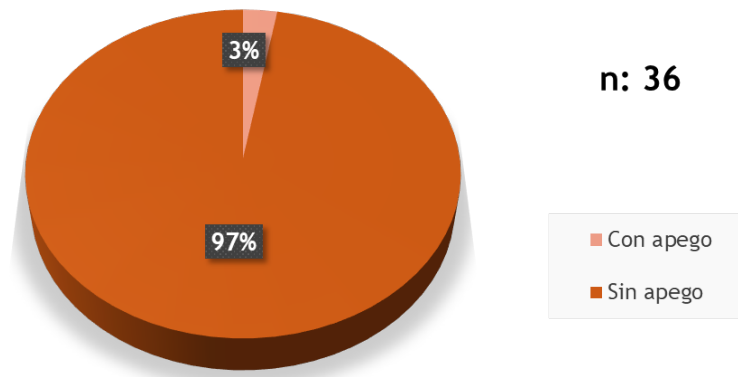
Gráfica 16. Frecuencia de distribución de días de neutropenia febril en pacientes que no recibieron terapia antimicótica empírica



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En el gráfico 17 se observa que de la proporción de pacientes con neutropenia febril por más de 7 días que no recibieron terapia antifúngica empírica, el 97% no tuvo cribado con tomografía de tórax.

Gráfica 17. Proporción de cribado con tomografía de tórax en casos de neutropenia febril sin tratamiento antifúngico empírico



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En la tabla 10 se observó que del total de pacientes a los que se les realizó toma de cultivos, el 20% tuvo crecimiento, siendo las bacterias Gram negativas lo más frecuente.

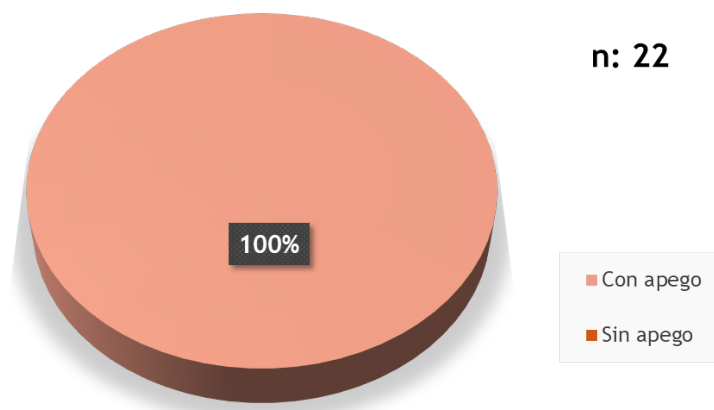
Tabla 10. Agentes infecciosos reportados por Cultivos

Agentes Infecciosos reportados por cultivo	Gram (+/-)	Levaduras	No. casos	%
• Klebsiella Pneumoniae	(-)		6	28%
• Escherichia Coli	(-)		4	18%
• Staphylococcus Aureus	(+)		1	4.5%
• Staphylococcus Epidermidis	(+)		1	4.5%
• Pseudomonas Aeruginosa	(-)		1	4.5%
• Stenotrophomonas Maltophilia	(-)		1	4.5%
• Salmonella enterica	(-)		1	4.5%
• Entamoeba Histolytica			1	4.5%
• Acinetobacter Baumannii	(-)		1	4.5%
• Clostridium Perfringens	(+)		1	4.5%
• Cándida Albicans		(+)	2	9%
• Cándida Glabrata		(+)	1	4.5%
• Saccharomyces cerevisiae		(+)	1	4.5%

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

De los 22 cultivos positivos de pacientes con neutropenia febril post quimioterapia, al 100% de los casos se le administro el tratamiento antimicrobiano dirigido, como se observa en la gráfica 18.

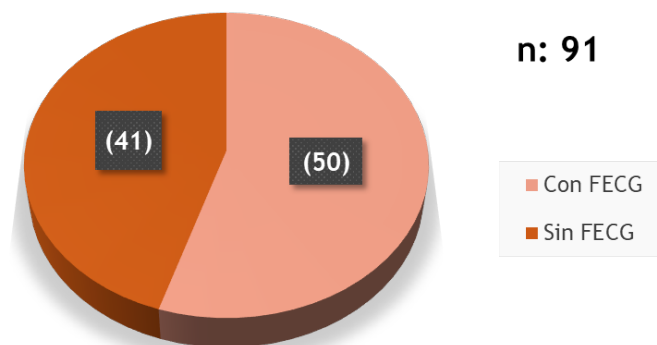
Gráfica 18. Proporción del uso de antimicrobianos dirigidos a patógenos causantes de neutropenia febril demostrados por cultivos



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En el gráfico 19 se observa que 50 pacientes recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos.

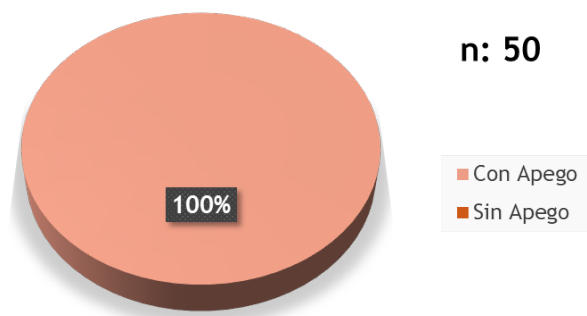
Gráfica 19. Frecuencia de pacientes que recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

De los 50 pacientes que recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos, el 100% tuvo indicación, como se observa en el gráfico 20.

Gráfica 20. Proporción de pacientes con indicación de factor estimulante de colonias granulocíticas



Fuente: Datos obtenidos por el investigador

En la tabla 11 se observa que, con respecto a los ítems evaluados en este estudio sobre las recomendaciones del consenso español para neutropenia febril, se obtuvo una adherencia global en nuestro hospital del 54%.

Tabla 11. Proporción de Adherencia de acuerdo a las recomendaciones basadas en evidencia del Consejo Español para Neutropenia Febril

Recomendaciones del Consenso de Neutropenia Febril	Con Apego	Sin Apego
Apego en la toma de cultivos en paciente con neutropenia febril post quimioterapia	100%	0%
Apego a la administración de antibiótico empírico en la primera hora de neutropenia febril	12%	88%
Apego en la administración del tipo de antibiótico empírico de primera línea en neutropenia febril	98%	2%
Apego en la administración de vancomicina en pacientes con neutropenia febril post quimioterapia	20%	80%
Apego al cribado de galactomanano en pacientes con terapia antifúngica empírica y más de 7 días de NF	0%	100%
Apego al Cribado con tomografía de tórax en pacientes sin terapia antifúngica y más de 7 días de NF	3%	97%
Apego a la administración de antimicrobianos dirigidos a microorganismos específicos demostrados por cultivo	100%	0%
Apego al uso correcto de factor estimulante de colonias de granulocitos en neutropenia febril	100%	0%
Adherencia global al consenso de neutropenia febril	54%	46%

Fuente: Datos obtenidos por el investigador

IX. DISCUSION

La neutropenia febril de alto riesgo en pacientes hemato-oncológicos constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad hospitalaria. El correcto manejo de estos pacientes podría disminuir los días de hospitalización y mejorar la supervivencia de estos pacientes. Es por ello que las guías de práctica clínica y consensos ayudan al médico en la toma de decisiones para un correcto abordaje terapéutico.

En este estudio se tomaron las recomendaciones más actuales basadas en niveles de evidencia para el manejo de neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos. De los 91 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se observó que de acuerdo a las características sociodemográficas el 58% de los pacientes fueron del sexo masculino y el 42% fueron del sexo femenino. Se obtuvo el mayor número de los pacientes de neutropenia febril entre los 21 y 30 años, con una edad media de 32.2 años, y el diagnóstico hemato-oncológico más común fue Leucemia Linfoblástica Aguda en el 67% de los casos. De acuerdo a un estudio de Arabia Saudita publicado en 2018 por Naeem D y cols. para el cumplimiento institucional con las pautas de neutropenia febril, la población estudiada fue de 100 pacientes de los cuales el 52% correspondían a mujeres, el 48% eran hombres y tenían una edad media de 41 años. El diagnóstico más frecuente fue Linfoma Hodgkin en el 33% de los casos, lo cual difiere con nuestro estudio.⁷⁷ En otro estudio realizado en Cuba publicado en 2018 por Aliette García y cols. para el estudio microbiológico de la infección por *Acinetobacter baumannii* en pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril, el 65.5% de los pacientes con neutropenia febril eran del sexo masculino, el 34.5% eran del sexo femenino y la edad media era de 48 años, siendo el diagnóstico más común los Linfomas de Hodgkin en el 48.3% de los casos, este estudio difiere con los hallazgos de nuestra investigación.⁸³

En cuanto a las comorbilidades se observó que en nuestra población de estudio lo más frecuente fueron pacientes sin comorbilidades en el 90% de los casos. Las comorbilidades más observadas fueron diabetes e hipertensión arterial. Además, la mayoría de los pacientes no se relacionó a mielotóxicos y los que tuvieron exposición fue principalmente a fertilizantes e insecticidas. En un estudio realizado por Calik Basaran N, et al. en Turquía en el 2016, las comorbilidades más importantes encontradas en pacientes con cáncer fueron hipertensión arterial sistémica, diabetes tipo 2, antecedente de enfermedad coronaria y enfermedad renal crónica, lo cual es similar a nuestro estudio.

Se observó que la quimioterapia más relacionada a casos de neutropenia febril fue HYPER CVAD, esto debido a que la mayoría de los pacientes hemato-oncológicos ingresados a hospitalización corresponden al diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo y reciben este tipo de quimioterapia. Esto difiere con otros estudios comparativos, ya que su población predominante es de linfomas de Hodgkin y estos pacientes reciben otros esquemas de quimioterápicos.^{77,83}

La administración del antibiótico empírico dentro de la primera hora después del inicio de la neutropenia febril no se cumplió en el 88% de los casos lo cual representa un atraso en su administración. En concordancia con un estudio retrospectivo sobre la gestión de neutropenia febril en un hospital de Sídney, Australia, realizado en 2019 por Doyle et al. cuyo objetivo de este estudio era determinar el tiempo en la administración del antibiótico empírico en pacientes con neutropenia febril, se encontró que el tiempo medio de administración de antibióticos fue de 127 minutos para una cohorte de 127 pacientes. Estos resultados demuestran un atraso importante en la administración de antibióticos que podrían impactar en el pronóstico del paciente, lo cual es muy similar a nuestros hallazgos.⁸⁴ En 2021 Blanco M.C. et al. realizó un estudio de cohorte observacional, retrospectivo en un Hospital de tercer nivel en Barcelona en pacientes hematológicos con neutropenia febril. En este estudio se encontró que el tiempo hasta la primera dosis de antibióticos dentro de la primera hora ocurrió solo en el 9.6% de los casos y el 69.3% de los pacientes recibieron su primera dosis de antibióticos en más de 2 horas, lo cual también concuerda con nuestro estudio.⁸⁰

De acuerdo al antibiótico empírico empleado como primera opción de tratamiento tras el inicio de neutropenia febril, se observó que el antibiótico más usado fue la administración conjunta de ceftazidima-amikacina, seguido por los carbapenémicos meropenems e Imipenem respectivamente. De acuerdo a un estudio realizado en el hospital regional de alta especialidad de Oaxaca, México, publicado en 2019 por Gómez-Ochoa G y col. enfocado en el éxito terapéutico del antibiótico empírico en la neutropenia febril por quimioterapia de inducción a la remisión de las leucemias agudas, en una muestra de 42 pacientes, se observó que ceftazidima-amikacina (43%) e imipenem (41%) fueron los antibióticos más prescritos, con un éxito terapéutico del 88% y 95% respectivamente, logrando el éxito de neutropenia febril en el 93% de los casos.⁸⁵ Este estudio es muy parecido en los resultados observados en nuestra investigación. En una revisión sistemática y meta-análisis en red realizada en Japón en 2017 por Horita N y cols. en una comparación de betalactámicos antipseudomonas para la terapia empírica de neutropenia febril, se demostró que imipenem con cilastatina mostró las mayores probabilidades de éxito del tratamiento. En cuanto a ceftazidima en monoterapia se relacionó con una menor tasa de éxito y los pacientes tratados con cefepime tenían un mayor riesgo de muerte por todas las causas en comparación con los pacientes tratados con imipenem con cilastatina, lo cual podría ser diferente con los resultados de nuestra investigación.⁸⁶

De acuerdo al Consenso Español para Neutropenia Febril, el uso de antibióticos con actividad frente a cocos grampositivos resistentes a betalactámicos (vancomicina, daptomicina, linezolid) estaría indicado únicamente en casos de inestabilidad hemodinámica y/o riesgo de infección por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, por lo que no se recomienda la adición empírica de vancomicina a la antibioticoterapia inicial si la fiebre persiste a los 3 días, (Recomendación IA).¹³ En nuestra investigación se observó que, de la proporción de pacientes que recibieron vancomicina el 80% de ellos no tenía indicación. En 2015 Hoffman M.J y cols. realizaron un estudio retrospectivo en un hospital de tercer nivel en Chicago, Estados Unidos, sobre el cumplimiento de las pautas de la Sociedad Americana de

Enfermedades Infecciosas (IDSA) para neutropenia febril. Este estudio demostró que se utilizó Vancomicina empírica sin indicación en el 40% de los casos, lo cual difiere con nuestro estudio. En 2018 Chastain DB y cols. realizaron un estudio de cohorte, retrospectivo, con el propósito de evaluar el uso de vancomicina empírica en pacientes con neutropenia febril. En general, el uso empírico inapropiado de vancomicina empírica fue observado en más del 30% de los casos, lo cual también difiere con nuestras observaciones.⁷⁴ En 2018 Naeem D y cols. realizaron un estudio transversal en pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril en un hospital de tercer nivel de Arabia Saudita, sobre el cumplimiento de las guías institucionales de neutropenia febril. Se observó que los incumplimientos más comunes en el tratamiento fue una dosificación incorrecta de amikacina, seguido de una dosificación incorrecta de vancomicina en el 20% de los casos y uso inadecuado de vancomicina en el 12% de los pacientes, lo cual también difiere con nuestros hallazgos.⁷⁷ En 2019 Faine B y cols. realizaron un estudio de cohorte observacional en pacientes oncológicos con neutropenia febril en un hospital de tercer nivel en Iowa, Estados Unidos. En este estudio se incluyeron 237 pacientes con neutropenia febril, de los cuales 143 eran de alto riesgo. Se administró vancomicina al 38.4% de los pacientes. En los pacientes de alto riesgo, la administración de vancomicina fue inadecuada en el 71.2% de los casos, estos resultados son muy similares a lo reportado en nuestra investigación.⁷⁹

Del total de pacientes en estudio que cursaron con neutropenia febril por más de 7 días, la mayoría no tuvo tratamiento antifúngico (n=58), y casi un tercio de los pacientes si tuvo tratamiento antifúngico empírico. Sin embargo, se observó que, de los pacientes que no tuvieron tratamiento anti fúngico empírico, solo al 3% de ellos se les realizó cribado con tomografía de tórax en búsqueda de infección micótica y de los 30 pacientes que tuvieron antifúngico empírico, ninguno tuvo cribado con galactomanano. En 2005 Maertens et al, realizo un estudio prospectivo en un hospital de tercer nivel el Bélgica, en el cual se examinaron 136 episodios de neutropenia febril con galactomanano, tomografía de tórax y broncoscopia con lavado bronco alveolar. Solo los pacientes seropositivos, con estudios microbiológicos positivos y hallazgos en estudios de imagen recibieron terapia antifúngica. Se observó que un enfoque preventivo basado en un protocolo diagnóstico, redujo el uso de antifúngicos del 35% al 7.7%, estos resultados difieren con nuestro estudio.⁸¹ En 2011 B.H. Tan et al, realizo un estudio prospectivo en un hospital de tercer nivel en Singapur con el objetivo de evaluar si realizando análisis seriados de galactomanano se reducía el uso excesivo de antifúngicos, en pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril. La supervivencia a las 12 semanas con antifúngico empírico fue del 84%, y la supervivencia con antifúngico dirigido con uso de galactomanano y tomografía de tórax fue del 85.2%. Se observo que un enfoque preventivo con uso de galactomanano puede reducir el uso empírico de antimicóticos sin comprometer la supervivencia de los pacientes, este estudio difiere con nuestros reportes de investigación.⁸²

Del total de la muestra estudiada, el 20% de los pacientes tuvo crecimiento en los cultivos, siendo las bacterias gramnegativas los más frecuentes en el 68% de los casos, grampositivas en el 13.5%. Se observó que las bacterias más comunes fueron Klebsiella Pneumoniae y E. Coli. En el estudio realizado por Naeem

D y cols. en 2018, de 100 pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril, se observó aislamiento de cultivos en el 19% de los casos, predominando las bacterias gramnegativas en el 74% de los casos, bacterias grampositivas el 16% y patógenos polimicrobianos en el 10%, lo cual se encuentra en concordancia con nuestros hallazgos. En 2019 J.R. Garzón et al. realizó un estudio descriptivo, observacional en 193 pacientes con neutropenia febril. En este estudio se documentó aislamiento microbiológico en el 62.9% de los episodios, con predominio de bacilos gramnegativos en el 63.7% de los casos, seguido por los cocos grampositivos en el 27.9% y hongos en el 4.9% de los casos, el cual se encuentra en concordancia con nuestras observaciones.⁸⁷ En 2020 K.A García-Rueda y cols. realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en Colombia en una muestra de estudio de 110 episodios de neutropenia febril. En el 55.4% se obtuvo diagnóstico microbiológico, obteniendo en su mayoría microorganismos gramnegativos. Los más frecuentes fueron *K. Pneumoniae* (30%) y *E. Coli* (18%), lo que es muy similar a nuestro estudio.⁸⁸

De la población en estudio, 50 pacientes recibieron factor estimulante de colonias granulocíticas para el manejo de neutropenia febril. Todos ellos cumplieron con Indicaciones. En 2018 Hartmut Link y cols realizaron un estudio retrospectivo en Alemania sobre la adherencia a la guía de administración de factor estimulante de colonias granulocíticas en pacientes oncológicos con neutropenia febril. Se observó que en pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril de alto riesgo se tuvo una adherencia del 82.5% a las recomendaciones de la guía, lo cual va en concordancia con nuestra investigación.⁸⁹

En esta investigación al evaluar la adherencia al consenso de neutropenia febril encontramos que el apego global fue del 54% y un desapego del 46%, similar a lo publicado por otros investigadores como Rosa y colaboradores en 2014 quienes realizaron un estudio de cohorte prospectivo en un hospital en Brasil, con la intención de evaluar la asociación entre la adherencia a un programa de administración antimicrobiana y mortalidad en pacientes oncológicos con neutropenia febril. Se observó una tasa de adherencia del 53%, concluyendo que la adherencia al programa de administración antimicrobiana se asoció de forma independiente a una mortalidad más baja.⁷³

Por otra parte, en 2018 Naeem D y cols realizaron un estudio transversal en pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril en un hospital de tercer nivel de Arabia Saudita, sobre el cumplimiento de las guías institucionales de neutropenia febril. Se observó que en el 55% de los pacientes no se cumplió con los lineamientos institucionales para el manejo de neutropenia febril. Este estudio difiere con los resultados de nuestra investigación.⁷⁷ En 2018 Ranuhardy y cols, realizaron un estudio en un hospital en Yakarta, Indonesia, donde se analizó la tasa de mortalidad comparado con la adherencia a las guías de neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos. En este estudio se encontró que los médicos se adhirieron al tratamiento principal en el 81.1% de los casos y se demostró que la adherencia al algoritmo de manejo de neutropenia febril tuvo efecto significativo en la tasa de mortalidad. Estos resultados difieren con los datos encontrados en nuestra investigación.⁷⁵

X. CONCLUSIONES

A lo largo de las últimas décadas se han logrado notables avances en el tratamiento de los pacientes hemato-oncológicos con neutropenia febril, logrando así una reducción en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Sin embargo, el incremento de los casos de pacientes hemato-oncológicos y el uso de quimioterapias mieloablativas más sofisticadas constituyen un reto para el tratamiento de neutropenia febril, por lo que un manejo oportuno de estos pacientes se verá reflejado en su pronóstico de vida.

1.- La adherencia más alta se observó en la toma de cultivos, administración de antimicrobianos dirigidos a patógenos demostrados por cultivos y uso de factor estimulante de colonias granulocíticas en los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo.

2.- La adherencia más baja se observó en el cribado de infección micótica con Galactomanano en paciente con terapia antifúngica empírica y cribado de infección micótica con tomografía de tórax en pacientes sin terapia antifúngica empírica después de 7 días de neutropenia febril.

3.- La adherencia a las recomendaciones del consenso fue superior a la no adherencia.

4.- En conclusión, las bajas adherencias observadas pueden tener varias explicaciones como la falta de capacitación al personal que labora en la unidad, la deficiencia de insumos o reactivos en el laboratorio, la deficiencia en la infraestructura, y las propias condiciones de los pacientes.

5.- Si bien este estudio se refiere a la experiencia de una sola institución, demuestra la importancia de la vigilancia de los episodios de neutropenia febril para definir conductas locales. Los hallazgos de este estudio pueden ser orientadores para otros centros médicos que atienden pacientes hemato-oncológicos.

XI. RECOMENDACIONES

1.- La difusión del contenido de este estudio entre el personal de salud y administrativo que atienden a los pacientes hemato-oncológicos, podría ayudar a identificar a los pacientes con neutropenia febril permitiendo una atención medica más oportuna, pudiendo disminuir la morbilidad y mortalidad.

2.- La presencia física de flujogramas de acción en las áreas de atención médica de los pacientes hemato-oncológicos podría mejorar la toma de decisiones en cuanto a la administración correcta de antibióticos empíricos, toma de cultivos y cribado de infecciones micóticas y con ello mejorar la atención médica.

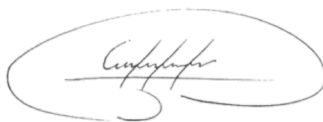
3.- La evaluación continua del personal médico y administrativo que se encarga de la atención de los pacientes con neutropenia febril en padecimientos hemato-oncológicos, podría aumentar la adherencia a las recomendaciones del consenso y mejorar la práctica médica.

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

Heroica Puebla de Zaragoza a 28 de Febrero del 2023

Yo Carlos Alberto Alvarado Lozano investigador del Hospital General de Puebla, hago constar, en relación al protocolo No. _____ Titulado: **“Adherencia al Consenso Español para Neutropenia Febril de Alto riesgo en Pacientes Hematológicos Post-quimioterapia en un Hospital de Segundo Nivel”** 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 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.

ATENTAMENTE



Carlos Alberto Alvarado Lozano

(Firma y nombre del Investigador/a)

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Blutitudo (2022) Informe ejecutivo sobre las tendencias de mortalidad por cáncer en México a nivel nacional. All.Can: México.
2. Hernández-Martínez A, Roldán-Tabares MD, Herrera-Almanza L, Villegas-Alzate J y col. Leucemia de manifestación aguda y las nuevas alternativas terapéuticas. *Med Int Méx.* 2019 julio-agosto;35(4):553-563.
3. Gómez-Almaguer D, Marcos-Ramírez ER, Montañó-Figueroa EH, Ruiz-Argüelles GJ, Best-Aguilera CR, López-Sánchez MD, et al. Acute Leukemia Characteristics are Different Around the World: the Mexican Perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017 Jan;17(1):46-51.
4. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia *Mayo Clin Proc.* 2016 Nov;91(11):1645-1666.
5. Diagnóstico y Tratamiento Leucemia Linfoblástica Aguda en el Adulto. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, Instituto Mexicano del Seguro Social; 2018.
6. Pérez-Zuñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M y col. Generalidades sobre linfomas. *Hematol Méx.* 2018 octubre-diciembre;19(4):174-188.
7. Álvarez-Vera José L., Aguilar-Luevano Jocelyn, Alcívar-Cedeño Luisa M., Arana-Luna Luara L., Arteaga-Ortiz Luis, Báez-Islas Pamela E. et al. Consenso mexicano de linfoma de Hodgkin. *Gac. Méd. Méx [revista en la Internet].* 2021 [citado 2022 Dic 31]; 157(Suppl 2): S1-S18. Epub 25-Abr-2022. <https://doi.org/10.24875/gmm.m21000500>.
8. Rivas-Vera, Silvia, Ramírez-Ibarguen, Ana Florencia, Figueroa-Acosta, Rhadames, & Ledesma-Osorio, Yusimit de la Caridad. (2019). Linfoma de Hodgkin: carga de la enfermedad en México. Construcción de una medida proxy con datos administrativos del Sistema Nacional de Salud. *Gaceta mexicana de oncología*, 18(4), 246-252. Epub 08 de agosto de 2022.
9. Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep* 2013;8(4):370-8. doi: 10.1007/s11899-013-0171-4
10. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of cancer-related infection. NCCN V.1.2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. 2018. Available from:http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf. s. f.
11. 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;52:427-31.
12. Rivas R, Best-Aguilera C, Fernández-Figueroa YM, et al. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Mex.* 2014;15 Supl2:S207-68.
13. Gudiol C, Aguilar-Guisado M, Azanza JR, Candel FJ, Cantón R, Carratalà J, Garcia-Vidal C, Jarque I, Lizasoain M, Gil-Bermejo JM, Ruiz-Camps I, Sánchez-Ortega I, Solano C, Suárez-Lledó M, Vázquez L, de la Cámara R. 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 Ed)*. 2020 Apr;38(4):174-181. English, Spanish.
14. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966;64:328-40.
 15. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39:165-228.
 16. Paesmans M, Klastersky J, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Predicting febrile neutropenic patients at low risk using the MASCC score: does bacteremia matter? *Support Care Cancer*. 2011;19:1001-8.
 17. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, Marti FM, Cullen MH, Roila F, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v252-256.
 18. Combariza JF, Lombana M, Pino LE, Arango M. C-reactive protein and the MASCC risk index identify high-risk patients with febrile neutropenia and hematologic neoplasms. *Support Care Cancer*. 2015;23:1009-13.
 19. Pagano L, Caira M, Nosari A, Rossi G, et al. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: results from the Hema e -Chart Registry. *Arch Inter Med* 2011;171:1502-1503.
 20. Vázquez-López L, García-Sánchez JE. Valoración inicial del paciente neutropénico con fiebre: cuantificación del riesgo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:19---23.
 21. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: Elsevier Inc; 2007.
 22. Castagnola E (último), Mikulska M, Viscoli C. Prophylaxis and empirical therapy of infection in cancer patients. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (8th Edition)., Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA, 3395–3413. (2015).; s. f.
 23. Gaytán-Martínez J, Ávila-Moran M, Mata-Marín JA, Mateos-García E, et al. Patrones de susceptibilidad bacteriana en infecciones en pacientes adultos con neoplasias hematológicas, fiebre y neutropenia. *Gac Méd Méx* 2011;147:325-332.
 24. Tatarelli P, Mikulska M. Multidrug-resistant bacteria in hematology patients: emerging threats. *Future Microbiol*. 2016;11:767-80.
 25. Averbuch D, Tridello G, Hoek J, Mikulska M, Akan H, Yanez San Segundo L, et al. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1819-28.
 26. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, Pagoni M, Kotsopoulou M, Voulgarelis M, et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:O50-57.

27. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica*. 2010;95:644-50.
28. Zwitserloot AM, Mavinkurve-Groothuis AMC, Galama JM, Verweij PE, et al. Importance of neutropenia for development of invasive infections at various phases of treatment for hematological diseases in children. *Scan J Infect Dis* 2012;44:355-362.
29. 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:e56-93.
30. Raad I, Hanna HA, Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann Intern Med*. 2004;140:18-25.
31. Desmet S, Maertens J, Bueselinck K, Lagrou K. Broad-Range PCR Coupled with Electrospray Ionization Time of Flight Mass Spectrometry for Detection of Bacteremia and Fungemia in Patients with Neutropenic Fever. *J Clin Microbiol*. 2016;54:2513-20.
32. Beganovic M, Costello M, Wieczorkiewicz SM. Effect of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) Alone versus MALDI-TOF MS Combined with Real-Time Antimicrobial Stewardship Interventions on Time to Optimal Antimicrobial Therapy in Patients with Positive Blood Cultures. *J Clin Microbiol*. 2017;55:1437-45.
33. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63:433-42
34. Freifeld AG, Bowe J, Sepkowitz KA, et al. Executive summary: 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;52:427-31
35. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005;5:609-622.
36. Jarque S, Andreu R, Salavert M, Gómez D, et al. Valor de la detección del antígeno galactomanano de *Aspergillus* en el diagnóstico y seguimiento de la aspergilosis invasora en pacientes hematológicos. *Rev Iberoam Micol* 2003;20:116-118.
37. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood*. 2001;97:1604-10.
38. Aguado JM, Vázquez L, Fernández-Ruiz M, Villaescusa T, Ruiz-Camps I, Barba P, et al. Serum galactomannan versus a combination of galactomannan and polymerase chain reaction-based *Aspergillus* DNA detection for early therapy of invasive aspergillosis in high-risk hematological patients: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2015;60:405-14.

39. Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnán M, Patiño B, Fernández de Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1696-702.
40. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63:433-42.
41. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2017;96:1775-92.
42. Karaman S, Vural S, Yildimiark Y, Emecen M, et al. Comparison of piperacillin tazobactam and cefoperazone sulbactam monotherapy in treatment of febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:579-583
43. Consenso de manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005;22:79-113.
44. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:176-89.
45. Cherif H, Björkholm M, Engervall P, Johansson P, Ljungman P, Hast R, et al. A prospective, randomized study comparing cefepime and imipenem-cilastatin in the empirical treatment of febrile neutropenia in patients treated for haematological malignancies. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:593-600.
46. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013:CD003038.
47. Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L, Paul M. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD003914.
48. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. *J Infect Dis*. 1991;163:951-8.
49. Cloutier RL. Neutropenic enterocolitis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24:577-84.
50. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 122 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014;59:e10-52.
51. Sevinsky LD, Vicens C, Ballesteros DO, Stengel F. Ecthyma gangrenosum: a cutaneous manifestation of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. *J Am Acad Dermatol*. 1993;29:104-6.

52. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49:1-45.
53. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikkos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 2017;102:433-44.
54. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 2:S27-72.
55. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, Kaufman BA, Roos KL, Scheld WM, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1267-84.
56. Lyman GH, Lyman CH, Agboda O. Risk for predicting chemotherapy induced neutropenia. *Oncologist.* 2005;10:427-37.
57. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2005;23:4198-214.
58. Kouroukis CT, Chia S, Verma S, et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia inpatients with Cancer. *Current Oncol.* 2009;15:9-23.
59. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopheit M, von Lilienfeld-Toal M, Cornely OA, Einsele H, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2017;96:1775-92.
60. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* 2013;98:1826-35.
61. Sandoval W. COVID-19. *Metro Ciencia* [Internet]. 29 de abril de 2021; 29(2):3-6.
62. Graham RMM, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E, Editors, Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice.
63. Djulbegovic B, Guyatt G. Evidence vs Consensus in Clinical Practice Guidelines. *JAMA* 2019; 322: 725–726.
64. M. Patrão Neves. *Encyclopedia of Global Bioethics.* Springer Science+Business Media Dordrecht 2015
65. Sosa GB, González Capote A, Cruz P, Iii R. Origen, evolución y reflexiones sobre la medicina basada en la evidencia Origin, course and reflections on evidence-based medicine [Internet]. *Sld.cu.* [citado el 15 de diciembre de 2022]

66. Málaga G, Neira-Sánchez ER. La medicina basada en la evidencia, su evolución a 25 años desde su diseminación, promoviendo una práctica clínica científica, cuidadosa, afectuosa y humana. *Acta Med Peru.* 2018;35(2):121-6
67. Masaoka T. Management of fever of unknown origin in the neutropenic patient: the Japanese experience. *International Journal of Hematology.* 1998 Oct;68 Suppl 1:S9-11. PMID: 9838737
68. Jarque I, Sanz MA. Aplicación de los conceptos de la medicina basada en la evidencia al tratamiento de la neutropenia febril [Application of the concepts of evidence-based medicine to the evidence on the treatment of febrile neutropenia]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1999;17 Suppl 2:95-102.
69. Hughes, W. T., Armstrong, D., Bodey, G. P., Bow, E. J., Brown, A. E., Calandra, T., Feld, R., Pizzo, P. A., Rolston, K. V., Shenep, J. L., & Young, L. S. (2002). 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 34(6), 730–751.
70. Tamura K. Clinical guidelines for the management of neutropenic patients with unexplained fever in Japan: validation by the Japan Febrile Neutropenia Study Group. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 Dec;26 Suppl 2:S123-7; discussion S133-40.
71. Juan Gea-Banacloche. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* (2013) 2013 (1): 414–422.
72. Rivas -Llamas R y col. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Mex* 2014;15:S207-S268.
73. Rosa RG, Goldani LZ, dos Santos RP. Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropaenia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2014 May 23;14:286.
74. Hoffman, M. J., Yentz, S., Weaver, C., O'Leary, K., Gandhi, S., Katzen, J., & Sutton, S. (2015). Compliance in guideline-based management of febrile neutropenia. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(15_suppl), e17667–e17667. https://doi.org/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.e17667
75. Ranuhardy D. The role of febrile neutropenia guideline's implementation on mortality rate in Dharmais Hospital-National Cancer Center. 2018 Dec;12(3): 71-5.
76. Chastain DB, Wheeler S, Franco-Paredes C, Olubajo B, Hawkins WA. Evaluating guideline adherence regarding empirical vancomycin use in patients with neutropenic fever. *Int J Infect Dis.* 2018 Apr;69:88-93.
77. Naeem D, Alshamrani MA, Aseeri MA, Khan MA. Prescribing Empiric Antibiotics for Febrile Neutropenia: Compliance with Institutional Febrile Neutropenia Guidelines. *Pharmacy (Basel).* 2018 Aug 10;6(3):83.
78. O'Horo, J. C., Marcelin, J. R., Abu Saleh, O. M., Barwise, A. K., Odean, P. M., Rivera, C. G., Tande, A. J., Wilson, J. W., Osmon, D. R., & Tosh, P. K. (2019). Standardizing Febrile Neutropenia

- Management: Antimicrobial Stewardship in the Hematologic Malignancy Population. *Journal of oncology practice*, 15(9), e843–e848.
79. Faine, B., Vakkalanka, P., Negaard, B., & Jansma, B. (2019). 245 febrile neutropenia treatment in the emergency department: Overtreatment and unnecessary hospital admissions are common. *Annals of Emergency Medicine*, 74(4), S96. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2019.08.413>
 80. Blanco, M. C. (2021). Median Door to Needle Antibiotic in Potential Febrile Neutropenic Patients in an Emergency Department of a University Metropolitan Tertiary Hospital in Barcelona (Spain): Results of an initial audit. *Austin Journal of Pharmacology and Therapeutics*.
 81. Maertens, J., Theunissen, K., Verhoef, G., Verschakelen, J., Lagrou, K., Verbeken, E., Wilmer, A., Verhaegen, J., Boogaerts, M. y Van Eldere, J. (2005). Galactomanano y terapia antimicótica preventiva basada en tomografía computarizada en pacientes neutropénicos con alto riesgo de infección fúngica invasiva: un estudio prospectivo de viabilidad. *Enfermedades infecciosas clínicas: una publicación oficial de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América*, 41(9), 242–1250.
 82. Tan, B. H., Low, J. G., Chlebicka, N. L., Kurup, A., Cheah, F. K., Lin, R. T., Goh, Y. T. y Wong, G. C. (2011). Antifúngicos preventivos vs. empíricos guiados por galactomanano en el paciente neutropénico persistentemente febril: un estudio aleatorizado prospectivo. *Revista internacional de enfermedades infecciosas: IJID: publicación oficial de la Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas*, 15(5), e350–e356.
 83. Alette García García, José Carnot Uria, Marcia Hart Cáceres, Calixto Hernández Cruz, Jorge Muñío Perurena, Kali Cepero Llauger, Ibis K. Pardo Ramírez, Sheila M. Pino Linares, Características clínico microbiológicas de la infección por *Acinetobacter baumannii* en pacientes con afecciones hematológicas. *Revista Cubana de Medicina*. 2018;57(3)
 84. Doyle SJ, Mackson JH, Salter MD. Retrospective Study Of The Management Of Suspected Febrile Neutropenia In A Single-Centre Metropolitan Western Sydney Hospital. *Clinical Audit*. 2019;11:3743
 85. Gómez-Ochoa G, García-Méndez S, Hernández-Ruiz E. Éxito terapéutico del antibiótico empírico en la neutropenia febril por quimioterapia de inducción a la remisión de las leucemias agudas. *Hematol Méx*. 2019 octubre-diciembre; 20(4):247-254.
 86. Horita N, Shibata Y, Watanabe H, Namkoong H, Kaneko T. Comparison of antipseudomonal β -lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Oct;23(10):723-729. doi: 10.1016/j.cmi.2017.03.024. Epub 2017 Apr 1.
 87. J.R. Garzón, et al. Características clínicas y microbiológicas de pacientes con neutropenia febril en un hospital universitario. *Infectio* 2019; 23(4): 347-357
 88. K. A. García-Rueda y cols. Diagnóstico microbiológico en neutropenia febril secundaria a quimioterapia por malignidad hematológica Descripción de una cohorte. *Acta Med Colomb* 2020;45. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1386>
 89. Link H, Kerkmann M, Holtmann L, Ortner P; Working Groups Supportive Care (ASORS now AGSMO) and Medical Oncology (AIO) within the German Cancer Society (DKG). G-CSF guideline

adherence in Germany, an update with a retrospective and representative sample survey. *Support Care Cancer*. 2019 Apr;27(4):1459-1469

90. Çalık Başaran, N., Karaağaoğlu, E., Haşçelik, G., Durusu Tanrıöver, M. y Akova, M. (2016). Evaluación prospectiva de episodios de infección en pacientes con cáncer en un centro académico de atención terciaria: características microbiológicas y factores de riesgo para la mortalidad. *Kanser Hastalarındaki Enfeksiyon Ataklarının Prospektif Değerlendirmesi: Mikrobiyolojik Özellikler ve Mortalite için Risk Faktörleri*. *Revista turca de hematología: revista oficial de la Sociedad Turca de Hematología*, 33(4), 311–319. <https://doi.org/10.4274/tjh.2015.0216>

XIII. ANEXOS

Formato de recolección de información

Título: “Adherencia a las nuevas recomendaciones del consenso de la spanish society of infectious diseases and clinical microbiology (SEIM) en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo en un hospital de segundo nivel en el periodo marzo 2019 – marzo 2022”

Llene los espacios correspondientes en blanco con una “X” o haga sus anotaciones que corresponden:

ID _____
 Edad: _____ años Sexo: Masculino _____ Femenino _____
 Comorbilidades _____
 Exposición a Mielotóxicas: Si () No () Cual? _____

Diagnostico Hematológico del Paciente:
 Leucemia Linfoblastica Aguda ()
 Leucemia Mieloide Aguda ()
 Linfoma de Hodgkin ()
 Otros: _____

Tipo de Quimioterapia Empleada:
 PETHEMA ()
 HYPER CVAD ()
 FLAG-IDA ()
 7+3 ()
 R-CHOP ()
 Otra: _____

Se empleó la Escala MASCC? Si () No ()
 Que puntaje de MASCC tenía al momento del Diagnóstico de Neutropenia Febril? ____ptos

Consenso	Si	No	Con Apego	Sin Apego	No aplica
¿Se realizó toma de cultivos?					
¿Se administró antibiótico empírico en la primera hora?					

¿Qué antibiótico recibió como primera opción?

Imipenem ()
 Meropenem ()
 Ceftazidima ()
 Amikacina ()
 Cefepime ()
 Piperacilina-Tazobactam ()

Consenso	Si	No	Con Apego	Sin Apego	No aplica
¿Recibió Vancomicina?					
¿Tuvo indicación de Vancomicina?					
¿Recibió Antibiótico Específico de Acuerdo a Germen Aislado?					
¿Recibió Antifúngico Empírico?					
¿Si la Neutropenia Febril duro >7 días se realizó toma de Galactomanano?					
¿Si la Neutropenia Febril duro >7 días se realizó toma Tomografía de Tórax Simple en búsqueda de Agentes Micóticos?					
¿Recibió Esquema Antimicótico Empírico?					
¿Recibió Factor Estimulante de Crecimiento de Colonias Granulocíticas?					

Seguimiento de la Evolución Clínica del Paciente:

¿El paciente logró Éxito de Neutropenia Febril? Si () No ()

¿Cuántos días duro con Neutropenia Febril? _____ días.

¿El Paciente tiene antecedentes de haber presentado Neutropenia Febril en sus hospitalizaciones previas?

Si () No ()