

Factores que condicionan el tratamiento antibiótico en pacientes con neutropenia febril en una institución de salud de III nivel.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
CLAUDIA P. CAÑADAS A.

Tabla de contenido

Tabla de contenido

Tabla de contenido	1
TÍTULO DE LA PROPUESTA	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACIÓN	6
MARCO REFERENCIA / MARCO CONCEPTUAL	8
1. SEGURIDAD PACIENTE EN PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS	8
2. PACIENTE NEUTROPÉNICO FEBRIL	8
3. EL SÍNDROME DE FIEBRE NEUTROPÉNICA	9
4. SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN MIELOIDE	10
5. RIESGO DE COMPLICACIONES GRAVES POSTQUIMIOTERAPIA	11
6. PROFILAXIS EN EL PACIENTE CON NEUTROPENIA	12
7. RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS	13
OBJETIVOS GENERAL	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	14
METODOLOGÍA	14
<i>TIPO DE ESTUDIO: Descriptivo retrospectivo</i>	14
<i>POBLACIÓN: Pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer que cursan con neutropenia febril secundaria a quimioterapia tratados en la institución de salud de III nivel.</i>	14
<i>MUESTRA: Para que este estudio cuente con resultados y datos significativos se realizará un muestreo simple, teniendo en cuenta la fórmula orientada al cálculo del tamaño de la muestra para datos globales:</i>	14
PROCEDIMIENTO	18
PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS	19
CRONOGRAMA	19
POSIBLES DIFICULTADES TÉCNICAS / METODOLÓGICAS	19
BIBLIOGRAFIA	22

TÍTULO DE LA PROPUESTA

Factores que condicionan el tratamiento antibiótico en pacientes con neutropenia febril posquimioterapia en una institución de salud de III nivel.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y ANTECEDENTES

Los episodios de neutropenia febril postquimioterapia suponen un importante costo para el sistema nacional de salud,^{1,2} tanto en costes directos como indirectos. Por otra parte el uso de antimicrobianos por tiempo prolongado 14 días o más, no solamente se asocian a incremento en los costos de atención sino también a una mayor posibilidad de aparición de mutantes resistentes que pueden generar paradójicamente mayor incremento en los costos de atención en salud, y se asocian a una mayor mortalidad,³ es por ello que se requiere apoyar la presunción clínica de infección en la población susceptible con adecuadas herramientas diagnósticas que nos brinden la posibilidad de racionalizar el uso de antibióticos. El gerenciamiento de los antibióticos es fundamental para la optimización de los mismos⁴ este gerenciamiento requiere conocer la epidemiología local, e involucrar al personal de salud, de farmacia para el desarrollo de guías ó la aplicación de guías internacionales o locales que faciliten el uso adecuado de los antimicrobianos. En las unidades de hospitalización de las instituciones, principalmente en las de tercer nivel de atención, cada día aumenta la población de pacientes con enfermedades hematooncológicas que cursan con neutropenia febril observándose que durante su tratamiento tienen 14 días o más de antibiótico de amplio espectro sin foco de infección identificado, lo cual lleva a interrogantes sobre los posibles factores que condicionan el esquema de antimicrobianos utilizados en el paciente que cursa con neutropenia febril.

Desde este contexto, en las decisiones del personal de salud se puede observar que las opciones de tratamiento antibiótico empírico para pacientes con neutropenia febril se realizan con muy poca información sobre la fuente (paciente) y el sitio de la infección. El clínico es ayudado por el reconocimiento de los signos y síntomas sutiles de infección en pacientes inmunocomprometidos. Además, las complicaciones infecciosas continúan siendo una de las principales causas de muerte en los pacientes oncológicos. Aproximadamente el 80% de las infecciones identificadas, su origen es la flora endógena del paciente. Desafortunadamente solo se identifica una fuente infecciosa en 20% a 30% de los episodios de neutropenia febril. En 10% a 20% de los pacientes hay bacteriemia, la cual puede ser la única evidencia de infección.⁵ Estos pacientes tienen un alto riesgo de reactivación de infecciones y adquisición de infecciones nosocomiales. En ocasiones, el único signo de infección es la fiebre y esta debe llevar al rápido inicio de tratamiento para evitar sepsis y muerte. El tratamiento se complica aún más con la aparición de bacterias multirresistentes a los antibióticos.

El rol del equipo de salud desde el punto de vista de la seguridad del paciente en la prevención, el diagnóstico y el manejo adecuado de los síndromes febriles en pacientes con neutropenia es importante, la tasa de complicaciones mayores como por ejemplo hipotensión, insuficiencia renal, distres respiratorio, y compromiso cardíaco,

entre otros es de aproximadamente el 25% al 30%, y la tasa de mortalidad es del 11%. La evidencia actual indica que un tratamiento antimicrobiano adecuado y precoz disminuye la mortalidad por las infecciones.⁶ Por otro lado, el retardo en la administración de antimicrobianos se ha correlacionado con un peor pronóstico.⁷ Las pautas nacionales deben aplicarse de acuerdo con los patrones microbiológicos y las tendencias de resistencia a los medicamentos en cada institución. Se proporcionan estudios de casos para ilustrar estos desafíos en la práctica diaria.⁸

A partir de la revisión de estudios previos sobre esta temática de interés, se encuentra el referido por Zuckermann J, et al, 2005 titulado El Cumplimiento de una guía crítica para el manejo de la neutropenia febril e impacto en los resultados clínicos, en donde se evaluó el cumplimiento de una guía crítica institucional para el tratamiento de la neutropenia febril y el impacto en los resultados clínicos en el Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brasil (HCPA). Realizaron un estudio de cohorte que incluyó prospectivamente a pacientes hospitalizados desde enero de 2004 hasta diciembre de 2005 y presentaron neutropenia febril (190 episodios). Los controles históricos se seleccionaron de marzo de 2001 a abril de 2003 (193 episodios) antes de que se introdujera la guía crítica. Este estudio mostró una baja tasa de cumplimiento total (21.6%; IC del 95%: 15.7-27.5) con la guía crítica. En la mayoría de los casos, hubo cumplimiento parcial (67.9%; IC 95% 61.3-74.5). A pesar de la adherencia moderada observada, registraron una disminución en la mortalidad por todas las causas en el hospital en la muestra estudiada después de la implementación del protocolo (de 24.4 a 14.4%; P = 0.017) y reducción en la duración del uso de cefalosporina y quinolonas. En conclusión, la implementación de una guía crítica parece ser una estrategia efectiva para mejorar los resultados clínicos en pacientes hospitalizados con neutropenia febril, en donde se registra una disminución en la mortalidad por todas las causas en el hospital en la muestra estudiada después de la implementación del protocolo (de 24.4 a 14.4%; P = 0.017) y una reducción en la duración del uso de cefalosporina y quinolonas.⁹

Por otro lado, el estudio Neutropenia febril en los departamentos de emergencia franceses: resultados de una encuesta prospectiva multicéntrica. (Andrés, Taboulet P, et al. 2010) estudio prospectivo, multicéntrico, observacional que se llevó a cabo en 47 Departamentos de emergencias franceses durante 6 meses. Se inscribieron 198 pacientes; 89 pacientes tenían Sepsis Grave/Shock Séptico, de los cuales 19 recibieron una terapia antimicrobiana adecuada dentro de los 90 minutos y 42 recibieron una prueba de líquidos adecuada. Se obtuvieron hemocultivos de 87 y se midió la concentración de lactato en 29. En general, solo 6 (7%) pacientes con Sepsis Grave/Shock Séptico, recibieron un tratamiento adecuado. Entre 108 pacientes sin Sepsis Grave/Shock Séptico, 38 (35%) eran de alto riesgo y 70 (65%) de bajo riesgo. En el grupo de alto riesgo, se administró una terapia antimicrobiana adecuada a 31 pacientes, se inició Estimuladores de crecimiento de colonias (G-CSF) en 4 y 35 fueron hospitalizados. En el grupo de bajo riesgo, 4 pacientes recibieron terapia antimicrobiana oral adecuada, se prescribió terapia antimicrobiana IV en 59, se inició estimuladores de colonia en 12 y seis pacientes fueron dados de alta. Se administró un tratamiento adecuado a 26/38 (68%) pacientes de alto riesgo y 1/70 de bajo riesgo. En conclusión en esta muestra francesa de pacientes con cáncer que se presentaron en el servicio de urgencias con neutropenia

febril, el tratamiento fue a menudo inadecuado y la gravedad se subestimó en los pacientes críticos.¹⁰

Otro estudio titulado Desviaciones de la terapia basada en pautas para la neutropenia febril en pacientes con cáncer y su efecto sobre los resultados. (Wright JD, Neugut AI, Ananth CV, 2013) encontraron que entre 25.231 pacientes ingresados con neutropenia febril, se administraron antibióticos basados en las guías al 79%, vancomicina al 37% y Estimuladores de crecimiento de colonias (GCSF) al 63%. Pacientes tratados en hospitales de alto volumen de neutropenia febril (odds ratio [OR], 1.56; IC del 95%, 1.34-1.81) por médicos de alto volumen de neutropenia febril (OR, 1.19; IC del 95%, 1.03-1.38) y pacientes atendidos por hospitalistas (OR, 1.49; IC 95%, 1.18-1.88) fueron más propensos a recibir antibióticos basados en las guías (P <.05). El uso de vancomicina aumentó del 17% en 2000 al 55% en 2010, mientras que el uso de GCSF solo disminuyó del 73% al 55%. Concluyendo que mientras que el uso de antibióticos basados en las guías es alto, el uso de los tratamientos basados en no-guía, vancomicina y GCSF también es alto. Los factores médicos y hospitalarios son los predictores más fuertes del tratamiento basado en guías y no guías.¹¹

Por su parte, Morris PG, Hassan T et al. 2008, en su estudio, Aparición de MRSA en hemocultivos positivos de pacientes con neutropenia febril: un motivo de preocupación, realizaron una revisión de 5 años de todos los hemocultivos positivos en pacientes sometidos a quimioterapia contra el cáncer. Resultados principales Ochocientos noventa y cuatro pacientes fueron revisados. La incidencia media de neutropenia febril fue de 64,2 casos por año. Se tomaron ochocientos cuarenta y seis muestras de hemocultivo y 173 (20,4%) fueron positivas para el cultivo. Los organismos aislados fueron Gram positivos (71.1%), Gram negativos (27.8%) y hongos (1.1%). De los organismos gram positivos, el 75,6% eran estafilococos. De estos, el 67.8% eran estafilococos coagulasa negativos y el 30.1% eran estafilococos aureus. Entre los S. aureus, el 89,3% eran resistentes a la meticilina (MRSA). La alta proporción de MRSA como causa de hemocultivos positivos es preocupante.¹² Otra característica de interés a tener en cuenta en los factores que pueden condicionar el tratamiento antibiótico .

Pérez-Heras et al. 2019, en el estudio titulado Neutropenia febril postquimioterapia. Estancia hospitalaria y experiencia en nuestro medio, estudio observacional ambispectivo realizado en pacientes infantiles con cáncer afirma que las infecciones son una causa importante de morbimortalidad en los pacientes con cáncer (mortalidad estimada en 3%). La neutropenia febril conlleva con frecuencia el ingreso hospitalario de los pacientes oncológicos, incrementando el riesgo de infección nosocomial así como los costes sanitarios por ingresos. Encontraron que de 69 pacientes, se registraron 101 episodios. La estancia media fue de 7,43 días (mediana 6 días). Se aisló germen en un 44,6% de los episodios, no identificándose foco infeccioso en un 36% de los mismos. Se halló correlación inversa entre hemoglobina, plaquetas y linfocitos al ingreso con la estancia hospitalaria, concluyendo que la relación entre hemoglobina, plaquetas y linfocitos al ingreso con la estancia media es inversamente proporcional. Además, aquellos pacientes con ≤ 100 neutrófilos al ingreso, PCR >90 mg/L y PCT >1 ng/ml

presentaron mayor estancia media. Estos factores podrían ser importantes en el manejo de la neutropenia febril en el paciente con cáncer infantil.¹³

A nivel nacional, los estudios en esta tematica son muy limitados, casi ausentes. Las referencias encontradas toman aspectos principalmente de germen aislado y resistencia antimicrobiana¹⁴ no se tiene en cuenta los múltiples factores que pueden afectar el tratamiento antibiotico buscando una definición del problema que sea ajustada a la realidad en el contexto del paciente con neutropenia febril.

Desde la presentación de este panorama, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores que condicionan el uso de antibióticos en pacientes adultos que cursan con neutropenia febril en una institución de salud de III nivel durante los años 2014-2019?

JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades infecciosas son una causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente con cáncer. Los factores que contribuyen en distinta medida a incrementar el riesgo del paciente oncológico de adquirir una infección son muy numerosos. La neutropenia ha sido reconocida por muchas décadas como el factor más importante determinante de riesgo de infección en el paciente con cáncer. La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos pacientes con neutropenia severa o profunda, la rapidez con que descienden los neutrófilos y la duración de la neutropenia son también factores críticos. La fiebre es la principal y algunas veces, la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes.

El manejo de la neutropenia febril, establecido desde hace décadas ha ido modificándose a lo largo de los años, hasta conseguir una drástica reducción de la mortalidad. Actualmente el objetivo se centra, en desarrollar pautas de actuación diferenciadas, ajustadas al riesgo particular de cada individuo. Sobre esta premisa múltiples sociedades IDSA, AGIHO, ASCO y DKG han desarrollado guías de práctica clínica con los principios generales de aproximación diagnóstica y terapéutica a los pacientes con neutropenia febril, que hoy se mantienen vigentes.¹⁵

En el marco de la calidad asistencial el equipo de salud debe brindar educación al paciente para que busque atención médica inmediata si aparece fiebre mientras los neutrófilos estén bajos o en descenso. Adicionalmente se debe asegurar el inicio de cobertura antibiótica empírica de amplio espectro de forma precoz, vigilancia estrecha del paciente en régimen de hospitalización y mantenimiento del antibiótico hasta la resolución, tanto de la fiebre como de la neutropenia, añadiéndole cobertura antifúngica si el paciente neutropénico continúa febril o si la fiebre reaparece tras 5 o 7 días de tratamiento antibiótico, lo cual también puede generar cambio en el tratamiento

antibiótico del paciente y el uso extensivo de 14 días o más de tratamiento antibiótico de amplio espectro, sin embargo, en la mayoría de los episodios de neutropenia febril, no se documenta ninguna infección y los pacientes permanecen estables sin experimentar complicaciones. Es muy probable que una parte importante de estos pacientes estén siendo excesivamente tratados, con repercusiones negativas en su calidad de vida por el tiempo prolongado de de antibióticos y hospitalización, el coste económico generado y en la selección de gérmenes resistentes a través del empleo injustificado de antibióticos de amplio espectro.

Con lo mencionado anteriormente con este estudio se pretende identificar y analizar cuáles son los factores que condicionan el uso de antibióticos utilizado en pacientes adultos que cursan con neutropenia febril, aunque se conoce que el beneficio del tratamiento antibiótico empírico ha sido demostrado en diversos ensayos clínicos y esto ha derivado en una disminución de la mortalidad, es limitada la información referida a los factores que pueden condicionar el uso de antibióticos. A través de los hallazgo de este estudio, se discutirá si en la práctica clínica si utilizan las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, que permiten reafirmar el abordaje integral de los pacientes, a la vez que se tenga impacto positivo sobre el uso más racional y costo efectivo de las herramientas del laboratorio y de los antimicrobianos en la institución; y se aportará a la evidencia científica en esta área específica dando detalles mayores, por lo tanto, existe una necesidad de conocimiento no cubierta, que este trabajo intenta reducir, además de aportar conocimiento para futuras investigación en el campo de uso de antibióticos en pacientes que cursan con neutropenia febril, sustentar los debates correspondientes que lo fundamentan y generar planes de mejora para un uso racional de antibióticos y mejorar la seguridad de los pacientes descritos anteriormente.

MARCO REFERENCIA / MARCO CONCEPTUAL

1. SEGURIDAD PACIENTE EN PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS

El equipo de salud que trata a los pacientes hemato oncológicos debe basarse en Estándares de Calidad y Seguridad del paciente a fin de ofrecer una atención estandarizada que disminuya la variabilidad en la atención, asegure continuidad y establezca barreras para la prevención de eventos adversos que puedan afectar el cuidado.

Uno de los mayores riesgos a los que se ve expuesto el paciente oncológico son las Infecciones Asociadas a la Atención de Salud (IAAS), en su condición de inmunosupresión y constantemente sometido a procedimientos invasivos. Es por esto que la Unidad de Oncología debe monitorizar permanentemente todos aquellos procedimientos que aumenten el riesgo de que el paciente pueda adquirir una infección y evaluar mensualmente sus resultados. La aplicación de pautas de supervisión programada (pausas de seguridad), debe orientar los procesos de mejora continua según sus hallazgos. Los procesos de mejora continua deben reflejar a su vez, implementaciones orientadas a eliminar el factor causal de la situación encontrada, se debe implementar en el servicio una cultura de seguridad que involucre a todo el personal de salud, lograr que comprendan los riesgos que tienen los pacientes neutropénicos y se involucren en el manejo y cuidado del paciente oncológico debido a que es complejo y debe ser interdisciplinario. Este involucra una serie de procesos que, enlazados unos con otros, permiten que el paciente que acudió en busca de nuestro cuidado, cumpla su proceso en forma satisfactoria, sin incidentes y con su problema de salud, si bien no siempre resuelto, al menos manejado dentro de los cánones establecidos.

2. PACIENTE NEUTROPÉNICO FEBRIL

La aparición de fiebre en los periodos de pancitopenia que siguen a la administración de quimioterapia es una de las complicaciones más frecuentes del tratamiento antitumoral en niños y en adultos. Varios factores explican la elevada incidencia de infecciones en estos pacientes: presencia de catéteres centrales, alteraciones de la barrera mucocutánea, alteraciones nutricionales, exposición y colonización por microorganismos hospitalarios, etc¹⁶. El más decisivo de estos factores es, sin duda, la neutropenia que generalmente se define como un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) <1500 o 1000 células/microL, neutropenia grave como un ANC <500 células / microL o un ANC que se espera para disminuir a <500 células/microL en las próximas 48 horas, y la neutropenia profunda como un ANC <100 células/microL.¹⁷⁻¹⁸ El riesgo de infección clínicamente importante aumenta a medida que el recuento de neutrófilos cae por debajo de 500 células/microL y es mayor en aquellos con una duración prolongada de neutropenia (> 7 días). Además, el riesgo de infección bacteriémica aumenta a medida que el ANC disminuye por debajo de 100 células/microL. Para los propósitos de esta discusión, **estamos definiendo neutropenia severa como un ANC <500 células / microL (<0./ L)**. La neutropenia es un factor pronóstico negativo en los pacientes con cáncer.¹⁹ La duración de ésta, aparte del tratamiento de quimioterapia administrado,

dependerá de factores adicionales como la coexistencia de sepsis, falla pulmonar, la respuesta a la quimioterapia y de la enfermedad subyacente, así como el estadio en el que se encuentre. En la enfermedad oncohematológica se presenta neutropenia en diferentes situaciones. La causa es el desplazamiento de la médula ósea de las células normales por las células neoplásicas, con disminución de los neutrófilos normales circulantes y la quimioterapia mieloablativa.

La neutropenia febril depende de la gravedad de la neutropenia y de su intensidad. La probabilidad y gravedad de la infección es inversamente proporcional al recuento de neutrófilos $\leq 1000/\text{mm}^3$, con cifras ≤ 500 , el riesgo es mayor que con 1000. Asimismo, existe un mayor riesgo cuando la duración es igualmente mayor. Cuando se presenta un descenso de las cifras de neutrófilos, se sabe que a más rapidez hay también mayor riesgo. La tasa de complicaciones infecciosas bacterianas y fúngicas se relaciona estrechamente con la cifra total de neutrófilos y la duración del período de neutropenia. La gravedad de la infección varía dependiendo de que ésta se produzca en un momento de recuperación leucocitaria, o bien durante la progresión de la neutropenia.

La incapacidad de producir respuesta inflamatoria (SIRS) como consecuencia de la neutropenia, motiva la ausencia de datos clínicos localizadores de la infección. Entre el 48% y 60% de los pacientes neutropénicos que inicia un síndrome febril sufre una infección. El 20% de aquellos con recuento de neutrófilos ≤ 500 presenta bacteriemia.²⁰

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América define **la fiebre** en pacientes neutropénicos como una temperatura oral única de ≥ 38.3 °C (101°F) o una temperatura de ≥ 38.0 °C (100.4 °F) sostenida durante un período de una hora.²¹

3. EL SÍNDROME DE FIEBRE NEUTROPÉNICA

La International Immunocompromised Host Society ha clasificado los síndromes iniciales de fiebre neutropénica en las siguientes tres categorías:²²

- a. Infección documentada microbiológicamente: fiebre neutropénica con un foco clínico de infección y un patógeno asociado.
- b. Infección clínicamente documentada: fiebre neutropénica con un enfoque clínico (p. Ej., Celulitis, neumonía) pero sin el aislamiento de un patógeno asociado.
- c. Fiebre inexplicada: fiebre neutropénica sin foco clínico de infección ni patógeno identificado.

La primera fiebre neutropénica es el primer episodio febril que ocurre durante un período determinado de neutropenia inducida por quimioterapia. Un síndrome de fiebre neutropénica persistente es un episodio febril sin defervescencia después de al menos cinco días de terapia antibacteriana empírica de amplio espectro inicial en pacientes neutropénicos de alto riesgo o después de al menos dos días en pacientes neutropénicos de bajo riesgo. Un síndrome de fiebre neutropénica recrudescente es un episodio febril

que se repite después de la defervescencia inicial durante un curso de terapia antibacteriana de amplio espectro.

4. SÍNDROME DE RECONSTITUCIÓN MIELOIDE

Se define por fiebre y un nuevo foco inflamatorio o progresión de un foco inflamatorio preexistente en relación temporal con la recuperación de neutrófilos de la aplasia. Este síndrome es similar al síndrome inflamatorio de reconstitución inmune que puede seguir al inicio de la terapia antirretroviral en pacientes con infección por VIH.

Tabla 1. Pacientes con fiebre neutropénica inducida por quimioterapia y con alto riesgo de complicaciones graves.

Se considera que los pacientes con cualquiera de las siguientes características tienen un alto riesgo de complicaciones graves durante los episodios de fiebre neutropénica:
La recepción de una terapia citotóxica suficientemente mielosupresora como para provocar una neutropenia grave anticipada (ANC <500 células / mL) durante > 7 días*
Puntaje del índice de riesgo MASCC <21 Δ
Puntaje CISNE de ≥3 Δ (en pacientes con tumores sólidos)
Presencia de cualquier problema médico comórbido no controlado activo, que incluye, entre otros: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Signos de sepsis grave o shock séptico (p. Ej., Inestabilidad hemodinámica, cambios en el estado mental de nuevo inicio, disfunción respiratoria, oliguria) ▪ Mucositis oral o gastrointestinal que interfiere con la deglución o causa diarrea severa. ▪ Síntomas gastrointestinales, que incluyen dolor abdominal, náuseas y vómitos, o diarrea. ▪ Infección por catéter intravascular, especialmente infección por túnel de catéter ▪ Nuevo infiltrado pulmonar o hipoxemia ▪ Enfermedad pulmonar crónica subyacente ▪ Infección compleja en el momento de la presentación.
Uso de alemtuzumab en los últimos dos meses
Cáncer no controlado o progresivo

Evidencia de insuficiencia hepática (definida como niveles de aminotransferasa > 5 veces los valores normales) o insuficiencia renal (definida como un aclaramiento de creatinina de <30 ml / minuto)

ANC: recuento absoluto de neutrófilos; MASCC: Asociación Multinacional para la Atención de Apoyo en Cáncer; CISNE: índice clínico de neutropenia febril estable.* Los autores usan un umbral ANC anticipado de <500 células/microL por >7 días para considerar a un paciente con alto riesgo de complicaciones graves. Cabe señalar que la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América y las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer utilizan un umbral de ANC de ≤100 células/microL durante >7 días. En el momento en que el paciente presenta fiebre neutropénica, no siempre es posible anticipar si el paciente tendrá neutropenia grave (<500 células/microL) durante >7 días. Las circunstancias clínicas que pueden provocar neutropenia grave durante > 7 días ponen a los pacientes en alto riesgo de complicaciones graves; es más probable que se cumplan estos criterios después de la quimioterapia de inducción para la leucemia aguda y durante la fase previa al injerto del trasplante de células hematopoyéticas mieloablativas (particularmente alogénicas). Definido como cualquier paciente leucémico que no está en remisión completa o un paciente no leucémico con evidencia de progresión de la enfermedad después de más de dos ciclos de quimioterapia.

5. RIESGO DE COMPLICACIONES GRAVES POSTQUIMIOTERAPIA

La evaluación clínica inicial se centra en evaluar el riesgo de complicaciones graves. Esta evaluación de riesgos dicta el enfoque de la terapia, incluida la necesidad de ingreso hospitalario, antibióticos intravenosos y hospitalización prolongada.

Los sistemas de puntuación validados utilizados para estimar el riesgo de complicaciones médicas incluyen las reglas de Talcott,²³ la puntuación de la Asociación Multinacional para el Cuidado de Apoyo en el Cáncer (MASCC)²⁴ y el Índice Clínico de Neutropenia Febril Estable (CISNE) puntuación.²⁵ Estos sistemas de puntuación asumen los estados de neutropenia y fiebre para un paciente determinado y no se centran en el grado o la duración de la neutropenia como predictores de la probabilidad de complicaciones médicas que requieren o prolongan la hospitalización. Sólo la puntuación CISNE considera el recuento absoluto de monocitos en la estimación del riesgo de complicaciones. Además, el puntaje CISNE predice tres niveles de riesgo de complicaciones graves: bajo (puntaje = 0), intermedio (puntaje = 1 a 2) y alto (puntaje ≥3). Estos sistemas de puntuación, aunque imperfectos, pueden ayudar a informar la decisión del clínico con respecto a las condiciones (p. Ej., Pacientes hospitalizados versus pacientes ambulatorios, parenterales versus orales) bajo los cuales se administra la terapia antibacteriana empírica inicial.

- 1.1. Los pacientes de bajo riesgo son aquellos que se espera que sean severamente neutropénicos (recuento absoluto de neutrófilos [ANC] <500 células/microL) durante ≤7 días, tienen un puntaje MASCC ≥21 o un puntaje CISNE de 0 en el momento de la evaluación, y que no tienen comorbilidades o evidencia de disfunción hepática o renal significativa. Este grupo de pacientes ha sido bien estudiado en ensayos aleatorios y se ha demostrado que tiene un bajo riesgo de complicaciones graves.²⁶ La mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia para tumores sólidos se consideran de bajo riesgo de complicaciones que requieren hospitalización o que prolongan la hospitalización.
- 1.2. Los pacientes de alto riesgo son aquellos que se espera que sean severamente neutropénicos (ANC <500 células/microL) durante >7 días y que tengan un puntaje MASCC <21 o un puntaje CISNE de ≥3 en el momento de la evaluación. Los puntajes CISNE intermedios (1 o 2) pueden requerir que los médicos juzguen la seguridad relativa de la terapia oral ambulatoria versus la hospitalización por terapia antibacteriana parenteral. Los pacientes con fiebre

neutropénica que tienen comorbilidades continuas o evidencia de disfunción hepática o renal significativa también se consideran de alto riesgo de complicaciones médicas, independientemente de la duración de la neutropenia. Otros criterios que confieren un estado de alto riesgo se pueden encontrar en la tabla (tabla 1) Con base en puntajes MASCC de ≥ 21 , 15 a 20 y < 15 , los riesgos observados de complicaciones graves y muerte han sido del 8 y 2 por ciento, 23 y 9 por ciento, y 37 y 29 por ciento, respectivamente.²⁷

Algunos expertos han definido a los pacientes de alto riesgo como aquellos que se espera que tengan neutropenia profunda ($ANC \leq 100$ células/microL) durante más de 7 días, según la experiencia de que dichos pacientes tienen más probabilidades de tener complicaciones potencialmente mortales.^{28,29} Sin embargo, faltan estudios formales para diferenciar claramente entre pacientes con un $ANC < 500$ células/microL y ≤ 100 células/microL. La neutropenia prolongada profunda (es decir, $ANC \leq 100$ células/microL que se espera que dure más de 7 días) es más probable que ocurra en la fase previa al injerto del trasplante de células hematopoyéticas (particularmente alogénicas) y en pacientes sometidos a quimioterapia de inducción para la leucemia aguda.

En general, las fiebres neutropénicas se desarrollan en aproximadamente el 5 al 10 por ciento de los pacientes con tumor sólido que reciben terapia citotóxica y que tienen un bajo riesgo de complicaciones médicas,³⁰ en comparación con el 20 al 25 por ciento de los pacientes con neoplasia hematológica no leucémica y el 85 al 95 por ciento de pacientes con leucemia aguda.³¹

6. PROFILAXIS EN EL PACIENTE CON NEUTROPENIA

La profilaxis antibiótica para la prevención de la infección bacteriana se debe considerar para pacientes con profunda neutropenia (< 100 PMN/ml) de más de una semana de duración. Una de las condición fundamental de esta profilaxis es no incluir antibióticos que puedan ser requeridos después como tratamiento, así se evita la aparición de resistencias que pueden complicar el tratamiento de posibles infecciones. Otra condiciones para la profilaxis ideal es el bajo costo, una gran seguridad con pocos efectos secundarios y una administración cómoda por vía oral. De acuerdo a lo anterior la profilaxis se divide en dos tipos:

- 1.1. **PROFILAXIS PRIMARIA:** Indicadas en pacientes con quimioterapias de inducción de alta intensidad para Leucemia Mieloide Aguda y Síndrome mielodisplásico. Las profilaxis primarias están indicadas en pacientes con quimioterapias de inducción de alta intensidad para Leucemia mieloide aguda Síndrome mielodisplásico y en Trasplante alogénico de médula ósea, donde han demostrado disminución de episodios de neutropenia febril, infecciones documentadas por Gram positivos y Gram negativos y disminución de mortalidad atribuible en infección. Adicionalmente la profilaxis antifúngica con posaconazol disminuye la incidencia de infección fúngica invasiva.³²
- 1.2. **PROFILAXIS SECUNDARIA:** Los pacientes con antecedentes de una infección micótica invasiva previa, especialmente infecciones por *Aspergillus*, tienen un alto riesgo de recurrencia de la infección con terapia antileucémica adicional. Esto

se ha estudiado mejor en pacientes con infección previa por *Aspergillus* . El tratamiento continuo después del control inicial (la llamada profilaxis secundaria) puede prevenir la reactivación de la infección en la mayoría de los pacientes y permitir una terapia antileucémica adicional.³³

7. RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS

La creciente frecuencia de los organismos resistentes a los antibióticos es una preocupación importante. Dependiendo de la epidemiología local, la consideración del riesgo de organismos resistentes a los antibióticos ha surgido como un factor que afecta la elección de la terapia empírica y la terapia dirigida una vez que se ha identificado un patógeno, así como los resultados. La frecuencia cada vez mayor de infecciones bacterianas gramnegativas resistentes a múltiples fármacos está forzando el uso renovado de agentes más antiguos que se han usado con poca frecuencia en pacientes con cáncer neutropénico febril, como la colistina (colistimetato) y fosfomicina , y agentes más nuevos, como la tigeciclina. De manera similar, los organismos grampositivos resistentes a betalactámicos o glucopéptidos han forzado el uso de lipopéptidos (daptomicina), oxazolidinonas (linezolid) y glicilciclinas (tigeciclina).³⁴

OBJETIVOS GENERAL

Determinar los factores que condicionan el tratamiento antibiótico en pacientes con neutropenia febril en un servicio de hospitalización en una institución de salud de III nivel durante los años 2014-2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Identificar los factores intrínsecos (variables clínicas) en el paciente que predisponen a complicaciones infecciosas tales como: el tipo de cáncer, estadio clínico de la enfermedad, edad, conteo neutrófilos, peso, talla y comorbilidades.
2. Describir los factores relacionados con el esquema antibióticos: patógenos predisponentes, familias farmacológicas, días de utilización, presencia de resistencia.
3. Identificar la presencia de disrupción de la barrera cutáneo-mucosa: punciones venosas, aspirado medula ósea, presencia de dispositivos venosos.
4. Identificar los factores derivados de la atención en salud relacionados con la adherencia del personal de salud a guías de tratamiento.

METODOLOGÍA

TIPO DE ESTUDIO: Descriptivo retrospectivo

POBLACIÓN: Pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer que cursan con neutropenia febril secundaria a quimioterapia tratados en la institución de salud de III nivel.

MUESTRA: Para que este estudio cuente con resultados y datos significativos se realizará un muestreo simple, teniendo en cuenta la fórmula orientada al cálculo del tamaño de la muestra para datos globales:

$$n = k^2 * p * q * N$$

$$(e^2 * (N - 1)) + k^2 * p * q$$

En donde:

N: es el tamaño de la población o universo (1800 historias clínicas)

k: constante que depende del nivel de confianza que se asignará (IC:95%).

p: proporción esperada (5%)

q: proporción de individuos que no posee la característica (1-p).

Teniendo en cuenta lo anterior y con la respectiva aplicación de la fórmula, el tamaño de la muestra corresponderá a 317 historias clínicas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Paciente con edad entre 18-90 años, con tratamiento activo con quimioterapia, que presente uno o varios episodios de Temperatura axilar >38 °C sostenida sobre una hora o 38,3 en un sola toma y recuento de neutrófilos totales $\leq 500/\text{mm}^3$

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Todos los pacientes ingresados con neutropenia febril que no tenían diagnóstico oncológico definido ni esquema activo de quimioterapia, temperatura aislada, pacientes con diagnóstico oncológicos con tratamiento oncológico paliativo, pacientes con historia clínica incompleta con los cuales no se puedan completar todas las variables del estudio.

VARIABLES

Variable	Naturaleza	Enfoque de Medición	Nivel de Medición	Valor	Fuente
Edad	Numerica Continua	Cuantitativo	Razón	Años	Historia Clínica
Sexo	Discreta	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Femenino Masculino	Historia Clínica
Peso	Númerica Continua	Cuantitativa	Razón	valor en kg	Historia Clínica
Talla	Númerica Continua	Cuantitativa	Razón	valor en cm	Historia Clínica
Diagnóstico del paciente	Discreta	Cualitativa	Nominal	Leucemia, Linfoma	Historia Clínica
Estadío clínico del cáncer	Númerica Continua	Cuantitativa	Intervalo	I, II, III, IV, V...	Historia Clínica
Comorbilidades	Discreta	Cualitativa	Nominal	Metabólicas, neoplásicas, otras	Historia Clínica
Esquema de quimioterapia administrado	Discreta	Cualitativa	Nominal	7+3; 5+3, HYPERCVAD, IDA FLAG,	Historia Clínica

				RCHOP, R/B, etc	
Riesgo de complicación post quimioterapia	Discreta	Cualitativa	Ordinal o Rango	leve alto	Historia Clínica
Profilaxis Antimicrobiana recibida	Discreta	Cualitativa	Nominal	Profilaxis primaria, secundaria	Historia Clínica
Foco Infeccioso	Discreta	Cualitativa	Nominal	Tejidos Blandos, Urinario, Colitis, Pulmonar, Acceso Vascular, etc.	Historia Clínica
Número de episodios febriles	Númerica Continua	Cuantitativa	Razon	1,2,3,4...	Historia Clínica
Examen utilizado para aislamiento del germen.	Discreta	Cualitativa	Nominal	Hemocultivo o Urocultivo Coprocultivo o Cultivo Faríngeo Filmarray	Historia Clínica
Aislamiento de germen	Discreta	Cualitativa	Nominal	si/no	Historia Clínica
Tipo de Germen Aislado	Discreta	Cualitativa	Ordinal	E.Coli, S aureus, K. pneumoniae, etc.	Historia Clínica
Resistencia a los betalactámicos	Discreta	Cualitativa	Nominal	si/no	Historia Clínica

Días de tratamiento antibiótico	Númerica Continua	Cuantitativa	Razon	1,2,3,4,5...	Historia Clínica
Dosis de antibiótico Utilizado	Númerica Continua	Cuantitativa	Razón	total en miligramos	Historia Clínica
Nivel de Proteína C Reactiva inicial	Continua	Cuantitativa	Razón	5,20,100, etc	Historia Clínica
Nivel de Procalcitonina inicial	Continua	Cuantitativa	Intervalo	0, 0.5, 1, 1...	Historia Clínica
Nivel de Hemoglobina	Continua	Cuantitativa	Intervalo	< 7 o > a 7 g/dl.	Historia Clínica
Recuento de plaquetas	Continua	Cuantitativa	Razón	Número de células/mm ³	Historia Clínica
Recuento de linfocitos totales	Continua	Cuantitativa	Razón	Número de células/mm ³	Historia Clínica
Recuento de neutrófilos	Continua	Cuantitativa	Razón	Número de células/mm ³	Historia Clínica
Recuento de monocitos	Continua	Cuantitativa	Razón	Número de células/mm ³	Historia Clínica
Días de neutropenia $\leq 500/\text{mm}^3$	Continua	Cuantitativa	Razon	1,2,3,4,5...	Historia Clínica
Días de Estancia Hospitalaria	Continua	Cuantitativa	Razon	1,2,3,4,5...	Historia Clínica
Ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos	Discreta	Cualitativa	Nominal	si/no	Historia Clínica

Días de Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos	Continua	Cuantitativa	Razon	1,2,3,4,5...	Historia Clínica
---	----------	--------------	-------	--------------	------------------

PROCEDIMIENTO

Se identificarán los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión a partir de la base de datos del grupo de pacientes de hemato-oncología que fueron hospitalizados durante el periodo de estudio. Se evaluará la historia clínica de cada uno de ellos para identificar las variables (demográficas, clínicas, microbiológicas y desenlace) anteriormente mencionadas, de cada caso particular. A partir de estos datos se creará una base de datos en Excel con un código de identificación diferente al número de historia clínica o datos de identificación del participante, con el fin de garantizar la confidencialidad de la información y acceso restringido a la base, así mismo, se generará una clave de acceso para el archivo base de datos, la información será salvaguardada en los computadores que tiene el centro de investigación asignados para captura de información del proyecto, los cuales cuentan con claves de acceso restringido al personal específico del proyecto.

PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Entrada y verificación de datos: los datos serán analizados en el paquete estadístico stata versión 12. El ingreso de la información será por personal clínico entrenado y habilitado previamente para esta labor. Se hará el control de calidad de los datos considerando una muestra del 10% para revisión, por parte del coordinador del centro de investigaciones, si se encuentra errores en digitación, se procederá a revisar la totalidad de la muestra registrada en la base de datos. Se analizarán los datos por episodio y no por paciente, lo cual quiere decir que si un paciente tenía varios episodios de Neutropenia Febril, cada uno de ellos se evaluará como un episodio diferente.

Métodos estadísticos que serán utilizados: Análisis bivariado: Se hará análisis descriptivo según escala de medición de las variables, empleando tablas de frecuencia y gráficos para variables categóricas; cálculo de medidas de tendencia central y dispersión para variables numéricas. Análisis multivariado: Se evaluará la distribución de normalidad de los datos numéricos con el fin de orientar a través de pruebas estadísticas paramétricas (t-student, ANOVA) o no paramétricas (U-Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Wilcoxon, Chi-2), la comparación estadística de las variables del estudio entre los dos grupos y dentro de los grupos. Para determinar significancia estadística se define un nivel de significancia del 0.05.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se cumplirá con la normatividad vigente sobre investigación en humanos, para lo cual el estudio se someterá al Comité de Ética para Investigación en Colsanitas particularmente las fichas de recolección de datos (CRF). Según la normatividad colombiana (Resolución 8430 de 1993 y otras que la complementen o modifiquen), este estudio es considerado como “de riesgo nulo”.

ESTRATEGIA DE DIVULGACIÓN DE LOS HALLAZGOS A LOS PARTICIPANTES

Se procederá a realizar presentación de los resultados a los directivos y coordinadores de área de la institución de nivel III durante la presentación de comité de seguridad del paciente y se presentará a los médicos hemato-oncología durante el comité de cancerología.

CRONOGRAMA

Actividad	1 ^{er} periodo académico				2 ^{do} periodo académico			
	1	2	3	4	5	6	7	8
	1. Carta del proyecto	X						
2. Revisión del Anteproyecto		X						
3. Revisión de Historia clínica y tabulación de resultados					X	X		
4. Análisis de resultados							X	
5. Presentación del proyecto								X

POSIBLES DIFICULTADES TÉCNICAS / METODOLÓGICAS

Historias clínicas incompletas, exclusión de pacientes por no poder responder todas las variables, es un centro institucional por lo tanto las observaciones derivadas de este estudio no se pueden extrapolar a otras instituciones, pero sirve de referencia para realizarse un estudio multicéntrico.

PRESUPUESTO

Necesidad	Unidad de Medida	Cantidad necesaria	Costo Unitario o Promedio	Costo total	Fuentes de Financiación
RECURSO HUMANO					
Investigador Principal	Horas	12	\$150.000	\$1.800.000	Institución de salud de III nivel
Coordinador del Estudio	Horas	20	\$55.000	\$1.100.000	
Investigador Asociado	Horas	14	\$80.000	\$800.000	
Subtotal		46		\$3'700.000	

Necesidad	Unidad de medida	Cantidad Necesaria	Costo Unitario o Promedio	Costo Total	Fuente de Financiación
INSUMO REQUERIDOS					
Computador Portatil HP 15,6' 4 GB. 1 TB	Equipo	1	\$929.900	\$929.000	Institución de salud de III nivel
Paquete de Microsoft Office 365® Personal	Software	1	\$169.000	\$169.000	
Programa STATA®	Software	1	\$2'014.968	\$2'014.968	
Subtotales		3	\$3'113.868	\$3'113.868	

RESUMEN PRESUPUESTO	FUENTE DE FINANCIACIÓN
	INSTITUCIÓN DE SALUD DE III NIVEL

COSTO	RECURSO HUMANO	INSUMOS REQUERIDOS
Subtotales	\$3'700.000	\$3'113.868
IMPREVISTOS (5%)	\$185.000	\$155.694
GRANDES TOTALES	\$3'885.000	\$3'269.562
GRAN TOTAL		\$9'199.962

BIBLIOGRAFIA

1. Pathak R, Giri S, Aryal MR, Karmacharya P, Bhatt VR, Martin MG. Mortality, length of stay, and health care costs of febrile neutropenia-related hospitalizations among patients with breast cancer in the United States. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 2015;23: 615-7.
2. O'Brien C, Fogarty E, Walsh C, Dempsey O, Barry M, Kennedy MJ, et al. The cost of the inpatient management of febrile neutropenia in cancer patients—a micro-costing study in the Irish healthcare setting. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015;24: 125-32.
3. Barlam, T. F., Cosgrove, S. E., Abbo, L. M., MacDougall, C., Schuetz, A. N., Septimus, E. J., Srinivasan, A., Dellit, T. H., Falck-Ytter, Y. T., Fishman, N. O., Hamilton, C. W., Jenkins, T. C., Lipsett, P. A., Malani, P. N., May, L. S., Moran, G. J., Neuhauser, M. M., Newland, J. G., Ohl, C. A., Samore, M. H., ... Trivedi, K. K. (2016). Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 62(10), e51–e77. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>.
4. Society for Healthcare Epidemiology of America, Infectious Diseases Society of America, & Pediatric Infectious Diseases Society (2012). Policy statement on antimicrobial stewardship by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), and the Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS). *Infection control and hospital epidemiology*, 33(4), 322–327. <https://doi.org/10.1086/665010>.
5. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011;52:e56-93.
6. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al: Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 106: 2258-2266, 2006.
7. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011;52:e56-93.
8. Sepkowitz KA. Treatment of patients with hematologic neoplasm, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2005;40 Suppl 4:S253–S256. doi:10.1086/427330.
9. Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, Moreira LM, Kuchenbecker RS, Polanczyk CA. Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact

on clinical outcomes. *Ann Hematol.* 2008;87(2):139–145. doi:10.1007/s00277-007-0390-7.

10. André S, Taboulet P, Elie C, et al. Febrile neutropenia in French emergency departments: results of a prospective multicentre survey. *Crit Care.* 2010;14(2):R68. doi:10.1186/cc8972.

11. Wright JD, Neugut AI, Ananth CV, et al. Deviations from guideline-based therapy for febrile neutropenia in cancer patients and their effect on outcomes. *JAMA Intern Med.* 2013;173(7):559–568. doi:10.1001/jamainternmed.2013.2921.

12. Morris PG, Hassan T, McNamara M, et al. Emergence of MRSA in positive blood cultures from patients with febrile neutropenia a cause for concern. *Support Care Cancer.* 2008;16(9):1085–1088. doi:10.1007/s00520-007-0398-5.

13. Pérez-Heras, Í., Raynero-Mellado, R. C., Díaz-Merchán, R., & Domínguez-Pinilla, N. (2020). Post chemotherapy febrile neutropenia. Length of stay and experience in our population. *Anales de Pediatría*, 92(3), 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.05.008>.

14. Madrid, Camilo, Díaz, Laura, Combariza, Juan, Gálvez, Kenny, Olaya, Viviana, Ramírez, Isabel, & Donado, Jorge. (2013). Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Revista chilena de infectología*, 30(2), 195-201. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000200010>

15. Link H, Böhme A, Cornely OA, et al. Terapia antimicrobiana de fiebre inexplicada en pacientes neutropénicos: directrices del Grupo de Trabajo sobre Enfermedades Infecciosas (AGIHO) de la Sociedad Alemana de Hematología y Oncología (DGHO), Grupo de Estudio de Terapia Intervencionista de Fiebre Inexplicada, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) de la Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-Sociedad Alemana del Cáncer). *Ann Hematol* 2003; 82 Supl. 2: S105.

16. Pizzo PA. Infectious complications in the child with cancer. I. Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient. *J Pediatr* 1981; 98: 341-354.

17. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, et al. [Consenso: enfoque racional hacia el paciente con cáncer, fiebre y neutropenia]. *Rev Chilena Infectol* 2005; 22 Supl. 2: S79.

18. Link H, Böhme A, Cornely OA, et al. Terapia antimicrobiana de fiebre inexplicada en pacientes neutropénicos: directrices del Grupo de Trabajo sobre Enfermedades Infecciosas (AGIHO) de la Sociedad Alemana de Hematología y Oncología (DGHO), Grupo de Estudio de Terapia Intervencionista de Fiebre Inexplicada, Arbeitsgemeinschaft

Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) de la Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-Sociedad Alemana del Cáncer). Ann Hematol 2003; 82 Supl. 2: S105.

19. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, Caruso S, Faraci M, Fioredda F, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2007;45:1296-304.

20. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. Emerg Med Clin North Am. 2014;32:549-61.

21. Quintero Villarreal, Agamenón y otros. Oncología Crítica, 1ra. Edición. Cap 37. Editorial Distribuna. Colombia 2017.

22. Link H, Böhme A, Cornely OA, et al. Terapia antimicrobiana de fiebre inexplicada en pacientes neutropénicos: directrices del Grupo de Trabajo sobre Enfermedades Infecciosas (AGIHO) de la Sociedad Alemana de Hematología y Oncología (DGHO), Grupo de Estudio de Terapia Intervencionista de Fiebre Inexplicada, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) de la Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-Sociedad Alemana del Cáncer). Ann Hematol 2003; 82 Supl. 2: S105.

23. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Evaluación de riesgos en pacientes con cáncer con fiebre y neutropenia: una validación prospectiva en dos centros de una regla de predicción. J Clin Oncol 1992; 10: 316.

24. Instituto Nacional del Cáncer, de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. El sitio web del Instituto Nacional del Cáncer (<https://www.cancer.gov/espanol>).

25. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. Índice de riesgo de la Asociación Multinacional para la Atención de Apoyo en el Cáncer: un sistema de puntuación multinacional para identificar pacientes con cáncer neutropénico febril de bajo riesgo. J Clin Oncol 2000; 18: 3038.

26. Quintero Villarreal, Agamenón y otros. Oncología Crítica, 1ra. Edición. Cap 37. Editorial Distribuna. Colombia 2017.

27. Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Virizuela Echaburu J, et al. Predicción de complicaciones graves en pacientes con neutropenia febril aparentemente estable: validación del índice clínico de neutropenia febril estable en una cohorte prospectiva de pacientes del estudio FINITE. J Clin Oncol 2015; 33: 465.

28. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al: Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer 106: 2258-2266, 2006.

29. Paesmans M, Klastersky J, Maertens J, et al. Predicción de pacientes neutropénicos febriles con bajo riesgo utilizando la puntuación MASCC: ¿importa la bacteriemia? Support Care Cancer 2011; 19: 1001.

-
30. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guías de práctica clínica en oncología. Prevención y tratamiento de infecciones relacionadas con el cáncer. Versión 1.2018. <http://www.nccn.org> (Acceso el 1 de agosto de 2018).
31. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, et al. Patrones de toxicidad asociada a la quimioterapia y atención de apoyo en la práctica de oncología de EE. UU .: un estudio de cohorte prospectivo a nivel nacional. *Cancer Med* 2014; 3: 434.
32. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Profilaxis antimicrobiana y tratamiento ambulatorio de la fiebre y la neutropenia en adultos tratados por malignidad: guía de práctica clínica de la American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2013; 31: 794.
33. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones de la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en el paciente oncológico mayor de 15 años con neutropenia febril postquimioterapia de alto riesgo. Bogotá: INC, 2013. Disponible en: [http://www.cancer.gov.co/images/pdf/Guias/Guias%20de%20Practica%20Clinica/\(GPC\)-Completa-Neutropenia-Febril.pdf](http://www.cancer.gov.co/images/pdf/Guias/Guias%20de%20Practica%20Clinica/(GPC)-Completa-Neutropenia-Febril.pdf)
34. Averbuch, D., Cordonnier, C., Livermore, D. M., Mikulska, M., Orasch, C., Viscoli, C., Gyssens, I. C., Kern, W. V., Klyasova, G., Marchetti, O., Engelhard, D., Akova, M., & ECIL4, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, ESGICH/ESCMID and ELN (2013). Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011). *Haematologica*, 98(12), 1836–1847. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.091330>