

**NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES ADULTOS DE UN CENTRO DE
REFERENCIA DE HEMATO-ONCOLOGÍA EN COLOMBIA: UNA DESCRIPCIÓN DE
LOS HALLAZGOS CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS.**

Julio David Silva Leon

Residente de Medicina Interna, tercer año

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BUCARAMANGA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

FLORIDABLANCA

2018

**NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES ADULTOS DE UN CENTRO DE REFERENCIA
DE HEMATO-ONCOLOGÍA EN COLOMBIA: UNA DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS
CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS.**

JULIO DAVID SILVA LEON

**Trabajo de grado presentado para optar al título de
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

Director de proyecto:

Dr. EDGAR AUGUSTO BERNAL GARCIA

Médico Internista, Infectólogo

FOSCAL - UNAB

Co director de proyecto:

Dr. LUIS ANTONIO SALAZAR MONTAÑA

Especialista en Hematología y Oncología FUCS

FOSCAL - UNAB

Asesor metodológico:

Dr. MIGUEL ENRIQUE OCHOA VERA

Magister en Epidemiología

Docente Epidemiólogo FOSCAL – UNAB

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BUCARAMANGA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

ESPECIALIZACION EN MEDICINA INTERNA

FLORIDABLANCA

2018

NOTA DE ACEPTACION

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Entrega de trabajos de grados, trabajos de investigación o tesis y autorización de su uso a favor de la Universidad Autónoma de Bucaramanga

Yo, Julio David Silva León, vecino de Floridablanca, identificado con cédula de ciudadanía número 1098664080 de Bucaramanga, actuando en nombre propio, en mi calidad del autor del trabajo de grado denominado: **NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES ADULTOS DE UN CENTRO DE REFERENCIA DE HEMATO-ONCOLOGÍA EN COLOMBIA: UNA DESCRIPCIÓN DE LOS HALLAZGOS CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS**, hago entrega del ejemplar respectivo y de sus anexos de ser el caso, en formato digital a la UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BUCARAMANGA, para que en los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia, utilice en todas sus formas, los derechos patrimoniales de reproducción y distribución (alquiler, préstamo público e importación) que me corresponden como creador de la obra objeto del presente documento. PARÁGRAFO: La presente autorización se hace extensiva no sólo a las facultades y derechos de uso sobre la obra en formato o soporte material, sino también para formato virtual, electrónico, digital, óptico, uso en red, internet, extranet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer. EL AUTOR-ESTUDIANTE MANIFIESTA: que la obra de la presente autorización es original y la realizó sin violar o usurpar derechos de autor de terceros. EL ESTUDIANTE asumirá toda la responsabilidad y saldrá en defensa de los derechos de su trabajo para todos los efectos, la universidad actuará como un tercero de buena fe.

Para constancia se firma el presente documento en dos ejemplares del mismo valor, en Floridablanca,

EL ESTUDIANTE:

Julio David Silva León

INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO

Título: Neutropenia Febril en pacientes adultos de un centro de referencia de Hemato-Oncología en Colombia: una descripción de los hallazgos clínicos y microbiológicos.	
Investigador Principal: JULIO DAVID SILVA LEON ID U00030649	Dependencia: Facultad de Salud UNAB- Sede FOSCAL
Total de Investigadores (número): 3	
Centro de Investigación: FOSCAL	
Grupo de Investigación: GRUPO DE INFECTOLOGIA	
Línea de Investigación: INFECTOLOGIA	
Programa que vincula: INFECTOLOGIA	
Dependencia a la cual se encuentra adscrito el personal responsable de la investigación: Facultad de ciencias de la salud, Programa de Medicina	
Investigador principal: JULIO DAVID SILVA LEON	Dependencia: PROGRAMA DE MEDICINA INTERNA
Co-investigador: EDGAR AUGUSTO BERNAL GARCIA	Dependencia: PROGRAMA DE MEDICINA INTERNA
Co-investigador: LUIS ANTONIO SALAZAR MONTAÑA	Dependencia: PROGRAMA DE MEDICINA INTERNA
CO – investigador: MIGUEL ENRIQUE OCHOA VERA	Dependencia: PROGRAMA DE MEDICINA
Lugar de Ejecución del proyecto: Floridablanca	
Duración del proyecto (en meses): 6 meses	
Tipo de Proyecto: Investigación Médica Aplicada	
Área de aplicación científica y tecnológica: Ciencias de la salud – Medicina Interna	
Descriptores/Palabras claves: neutropenia, fiebre, quimioterapia.	

AGRADECIMIENTOS

A Dios por el don de la vida y la oportunidad maravillosa de ser médico.

A mis padres por los valores inculcados y por ser el mayor ejemplo de entrega y abnegación.

A mi hermano por creer siempre en mí y darme su apoyo y voz de aliento.

A mi alma mater y queridos profesores que han contribuido en mi crecimiento como persona y profesional.

Al doctor Edgar Bernal y el Grupo de infectología por la orientación, aporte de información vital para esta investigación.

Al doctor Luis Antonio Salazar por su apoyo y enseñanza.

A mis compañeros que me apoyaron a lo largo del camino, me quedan grandes enseñanzas y momentos inolvidables

Para todos muchas gracias.

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN DEL PROYECTO:	11
2. DESCRIPCION DEL PROYECTO	13
2.1. Planteamiento del problema y su justificación:	13
2.2. Marco teórico y estado del arte:	14
3. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECIFICOS	23
3.1. Objetivo General:	23
3.1.2. Objetivos Específicos:	23
4.1. Tipo de estudio:	24
4.2. Población:	24
4.3. Muestra:	24
4.4. Recolección de la información:	26
4.5. Registro de la información:	27
4.6. Definición de Variables:	28
4.7. Plan de análisis de los datos:	39
5. CONSIDERACIONES ETICAS	40
6. RESULTADOS / PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS	42
7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	43
8. PRESUPUESTO: (valores en pesos Colombianos).....	44
9. INTEGRANTES DEL GRUPO DE INVESTIGACION	45
10. RESULTADOS	46
10.1. Características demográficas de los episodios de neutropenia febril:	46
10.2. Comorbilidades de los episodios de neutropenia febril:	47
10.3. Antecedentes de los episodios de neutropenia febril:	47
10.4. Características clínicas de los episodios de neutropenia febril:.....	49
10.5. Características microbiológicas de los episodios de neutropenia febril:	55
10.6. Características de los tratamientos recibidos en los episodios de neutropenia febril: .	59
10.7. Mortalidad presentada en los episodios de neutropenia febril:.....	61
11. DISCUSIÓN.....	63
12. CONCLUSIONES	73
13. BIBLIOGRAFIA.....	81

LISTA DE FIGURAS

Gráfico 1. Distribución por sexo de los episodios con neutropenia febril	46
Gráfico 2. Comorbilidades de los episodios de neutropenia febril.....	47
Gráfico 3. Severidad de la neutropenia en los episodios con neutropenia febril.....	50
Gráfico 4. Porcentajes de desarrollo de neutropenia profunda, moderada y leve en los 4 esquemas de quimioterapia más comunes en los episodios de neutropenia febril	52
Gráfico 5. Clasificación de la Bacteriemia documentada en los episodios de neutropenia febril.....	57
Gráfico 6. Tratamiento antibiótico utilizado inicialmente como terapia empírica en los episodios de neutropenia febril	60

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Puntaje de riesgo MASCC.....	18
Tabla 2. Antibioticoterapia empírica recomendada en el tratamiento de neutropenia febril.....	18
Tabla 3. Indicaciones de administración de Vancomicina.....	19
Tabla 4. Microorganismos etiológicos en neutropenia febril.	21
Tabla 5. Definición de variables del estudio.....	29
Tabla 6. Diagnóstico Hemato – oncológico en los episodios de neutropenia febril.....	49
Tabla 7. Esquemas de quimioterapia administrada previa al episodio de neutropenia febril.....	51
Tabla 8. Día promedio en el que aparece la neutropenia febril posterior a inicio de quimioterapia	54
Tabla 9. Duración promedio de la neutropenia febril posterior a inicio de quimioterapia.....	54
Tabla 10. Probable foco infeccioso durante el seguimiento	56
Tabla 11. Gérmenes aislados en hemocultivos.	58
Tabla 12 Mortalidad asociada a severidad de la neutropenia febril.....	62
Tabla 13. Puntaje MASCC presentado en los episodios que presentaron muerte durante el seguimiento.	62
Tabla 14. Comparación de hallazgos microbiológicos en estudios latinoamericanos.....	69

LISTA DE ANEXOS

Anexo A. Consentimiento Informado.....	75
Anexo B. Formato de Recolección de Datos.....	77
Anexo C. Carta de aprobación del estudio por el comité de ética médica.....	80

**TITULO: NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES ADULTOS DE UN CENTRO DE
REFERENCIA DE HEMATO-ONCOLOGÍA: UNA DESCRIPCIÓN DE LOS
HALLAZGOS CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS.**

1. RESUMEN DEL PROYECTO:

Introducción: La neutropenia febril es una emergencia infectológica y supone un desafío en el momento de abordaje y tratamiento. La tendencia actual es establecer parámetros que permitan diseñar estrategias diagnósticas y terapéuticas individualizadas, teniendo en cuenta las particularidades epidemiológicas de cada centro. Al identificar cuáles son los factores de riesgo presentes en nuestra población, las características clínicas y los hallazgos microbiológicos, la institución podrá orientar las directrices de manejo de acuerdo a la epidemiología local, siendo esta la que determina la pauta de antibioticoterapia empírica más adecuada en función del patrón de resistencia local, logrando así mayor reducción de la tasa de morbimortalidad.

Objetivo: Identificar las características clínicas y hallazgos microbiológicos durante los episodios de neutropenia febril en los pacientes que ingresan o desarrollan neutropenia febril como complicación postquimioterapia en la FOSCAL.

Metodología: Este estudio es de tipo analítico, longitudinal, prospectivo, la población objeto correspondió a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neoplasia hematología que tenían el diagnóstico de neutropenia febril posterior a quimioterapia. Lo episodios se recogieron en un tiempo de 6 meses, cada episodio se siguió por 30 días. El análisis estadístico se apoyó con el software STATA 14.0. Se calculó las medidas de tendencia central y variabilidad para variables continuas y las frecuencias para las variables cualitativas. Se evaluó la existencia de asociación entre la variable dependiente y las variables independientes de interés.

Resultados: 55 episodios en 40 pacientes. La media de edad fue 49 años. La comorbilidad más frecuente fué hipertensión arterial. La neoplasia más frecuente fue la leucemia linfoide aguda. El

67,2% de los episodios tenían neutropenia febril profunda. La quimioterapia más administrada fue PETHEMA 7+ 3. La duración promedio de neutropenia febril fue 11 días. 69,0% de los episodios evidenció foco clínico infeccioso documentado durante el seguimiento por 30 días. El 19,9% cursaron con infección respiratoria baja, el 14,4% infección gastrointestinal. La bacteriemia fue documentada en 50,9% de los episodios, 19 episodios con bacteriemia asociada a lesión de barrera. Los gérmenes aislados más frecuentes fueron *Escherichia coli* no mdr 25,6%, *Klebsiella pneumoniae* no mdr 10,7%, *Staphylococcus* coagulasa negativo 10,7%. Meropenem fue el antibiótico empírico más formulado (56,3%). La mortalidad a los 30 días ocurrió en un 16,3% (9 episodios). 7 episodios fallecieron por causas infecciosas y 2 episodios por causas no infecciosas.

Conclusiones: En nuestro estudio la gran mayoría de los episodios presentaban características de neutropenia febril de alto riesgo posquimioterapia. La mayor parte de procesos infecciosos documentados fueron por gérmenes gram negativos en comparación a otras series descritas a nivel nacional e internacional. Los antibióticos ordenados fueron similares a los indicados por las guías nacionales e internacionales. Se vió una mortalidad mayor en comparación a otros estudios descritos en la literatura mundial. Este estudio se realizó con el fin de conocer las características demográficas, microbiológicas, clínicas y con el objetivo de conocer cuál o cuáles enfermedades hematológicas, esquemas citostáticos, características clínicas, hallazgos microbiológicos fueron los que predominaron con el fin de establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas oportunas y adecuadas.

Palabras claves: *neutropenia, fiebre, quimioterapia.*

2. DESCRIPCION DEL PROYECTO

2.1. Planteamiento del problema y su justificación:

La fiebre es una queja frecuente en pacientes adultos en el servicio de urgencias. Aunque la fiebre en individuos sanos no necesariamente indica enfermedad grave, en pacientes con neutropenia puede anunciar una infección potencialmente mortal. Se estima que el 50% de los pacientes con neoplasias sólidas y más del 80% con neoplasias hematológicas desarrollan neutropenia y fiebre en algún momento de su evolución ¹.

La prevalencia de neutropenia febril ha aumentado a lo largo del tiempo con una mortalidad variable entre el 3 y el 36% de los pacientes de bajo riesgo y alto riesgo respectivamente ², por tanto, el pronto reconocimiento de los pacientes con neutropenia febril es imperativo.

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) define fiebre en pacientes neutropénicos como una única temperatura oral de más de 38.°C, o 100.4 ° F, durante más de 1 hora o una toma aislada de temperatura mayor a 38.3°C ³. Aunque la medida de la temperatura rectal refleja con mayor precisión la temperatura corporal central, se recomiendan las mediciones de la temperatura por vía oral o axilar debido al riesgo teórico de translocación bacteriana durante el procedimiento de inserción del termómetro en el ano.

La neutropenia se define como un RAN (recuento absoluto de neutrófilos) inferior a 500 μ l o un RAN que se espera que disminuya a menos de 500 μ l en las próximas 48 horas ⁴. El riesgo de infección clínicamente se aumenta de manera significativa cuando el recuento de neutrófilos disminuye a menos de 500 μ l, además, el riesgo de infección es mayor en aquellos con una duración de la neutropenia mayor a 7 días ⁴. Existe una relación inversa entre mortalidad asociada con neutropenia febril y el recuento absoluto de neutrófilos ⁵.

Si bien existen guías internacionales que proporcionan asistencia para el manejo de estos pacientes, las mismas mencionan como un punto clave la necesidad de conocer la epidemiología y la

situación local. Este trabajo surge debido a la necesidad de fortalecer las características epidemiológicas clínica de los pacientes con neoplasias hematológicas que requirieron tratamiento con quimioterapia y que desarrollen neutropenia febril durante el seguimiento del estudio. Dado el gran número de pacientes que son atendidos en la institución por patologías hemato – oncológicas, el beneficio de este estudio es oportuno al describir características demográficas, clínicas, analíticas, microbiológicas y tratamientos recibidos de los pacientes con neutropenia febril. Este estudio mostrará un perfil de estos pacientes lo que ayudara a establecer factores de comportamiento epidemiológico y pronóstico, así mismo ayudará a elegir la mejor alternativa terapéutica de acuerdo a los datos obtenidos y abrirá puertas para investigaciones futuras.

2.2 Marco teórico y estado del arte:

Los pacientes con neutropenia febril presentan un riesgo elevado de tener complicaciones graves, y por ello deben ser tratados de manera temprana. Las estrategias actuales giran en torno a la administración oportuna de antibioticoterapia empírica. Actualmente se trata de establecer parámetros que permitan diseñar estrategias diagnósticas y terapéuticas individualizadas, basadas en la predicción del riesgo, sin olvidar las particularidades epidemiológicas y la flora bacteriana de cada centro.

La mortalidad en pacientes hospitalizados asociada a neutropenia febril está en el rango del 7 al 11 %. Ocasiona reducciones de dosis, retrasos del tratamiento antineoplásico programado, disminuye su intensidad y en algunas ocasiones la eficacia del mismo. Resulta en un incremento de costos económicos asociado a ingreso hospitalario, utilización de antibióticos, pérdida de productividad laboral y repercusión familiar.⁶

La neutropenia febril se define como la temperatura corporal $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ sostenida por más de una hora o superior a $38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una sola toma, asociada a un recuento de neutrófilos absolutos $<500\text{ }\mu\text{l}$, o $<1.000/\mu\text{l}$ cuando se prevea un descenso a $< 500\text{ }\mu\text{l}$ en las próximas 48 horas. Si el recuento

de neutrófilos desciende por debajo de 100 μ l, se considera neutropenia febril profunda y neutropenia febril prolongada ante la persistencia de la neutropenia más allá de 7 días^{1,7}.

Existen muchas y variadas causas de neutropenia, desde causas hereditarias a adquiridas, asociadas a fenómenos autoinmunes, infecciones, reacciones a medicamentos, enfermedades del colágeno, pero la más frecuente es posquimioterapia en pacientes con cáncer. La neutropenia secundaria al tratamiento antineoplásico constituye un efecto adverso amenazante de la vida del paciente y se considera una urgencia oncológica. La mayoría de los agentes y protocolos de quimioterapia provocan el nadir de neutropenia entre los 7 a 14 días posteriores a su administración, pero puede aparecer en cualquier momento, desde pocos días hasta 6 semanas después. Así mismo el riesgo de desarrollar neutropenia febril depende del tipo de quimioterapia administrada⁸.

Los pacientes con neutropenia febril no presentan los síntomas usuales de infección localizada o sistémica que refieren los pacientes inmunocompetentes. La fiebre es a veces el único indicador de que se está desarrollando una infección y hasta el 50% de los pacientes con neutropenia febril se recuperan satisfactoriamente sin que se encuentre un foco infeccioso aparente ya sea por características clínicas, radiológicas o microbiológicas; con la terapia antimicrobiana empírica^{1,9}.

El examen físico del paciente con neutropenia febril debe ser completo, identificar en la mucosa oral la presencia de úlcera necrotizante, afta o lesión vesicular. Síntomas como disfagia, odinofagia y ardor retroesternal pueden corresponder a infección esofágica. El dolor con evidencia de sensibilidad al examen físico, datos de celulitis periorbitaria o lagrimeo unilateral, pueden indicar infección de senos paranasales. La única evidencia de infección puede ser la presencia de opacidades a nivel de la radiografía de tórax, con síntomas inespecíficos como tos y coriza; mientras que el dolor abdominal, típicamente en el cuadrante inferior derecho, sugiere enterocolitis neutropénica o tiflitis neutropénica y la diarrea infección por *Clostridium difficile*.¹⁰ La presencia de signos inflamatorios en la entrada de un dispositivo venoso sugiere la presencia de infección del túnel, infección del puerto y/o flebitis séptica. Se debe identificar la presencia de celulitis, infección de tejidos blandos o lesiones vesiculares que puedan sugerir infección por virus de la varicela zoster o herpes simple.⁷

Los estudios básicos de laboratorio incluyen el cuadro hemático, el recuento diferencial de glóbulos blancos y el recuento de plaquetas; los estudios de química sanguínea incluyen: transaminasas, bilirrubinas, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina¹¹. Para la búsqueda de agentes infecciosos se requiere la toma de al menos dos hemocultivos antes de iniciar terapia antibiótica, dichos hemocultivos se pueden tomar de dos luces diferentes del dispositivo intravascular central; de dos venas periféricas diferentes, en caso de que el paciente no tenga central, o de uno de una luz del dispositivo central y uno periférico¹¹. Otras muestras clínicas (materia fecal, orina, líquido cefalorraquídeo, secreciones de la piel y de los tejidos blandos, y secreciones respiratorias) se deben enviar para cultivo, dependiendo de los hallazgos clínicos individuales de los pacientes. La radiografía de tórax solo se debe realizar en aquellos pacientes que tienen síntomas respiratorios. Si la radiografía de tórax es normal, pero el paciente tiene síntomas respiratorios, se recomienda la realización de TACAR¹¹.

Se han estudiado varios marcadores como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina IL-8, la IL-6 y la procalcitonina (PCT); no existe hasta el momento un marcador sérico o biológico capaz de indicar de manera precoz la presencia o no de infección y a diferencia de lo que ocurre con otras infecciones en pacientes inmunocompetentes, no se ha demostrado la utilidad de los biomarcadores en el manejo de los pacientes con neutropenia febril¹².

La bacteremia puede ocurrir en el 10 al 25% de todos los pacientes, siendo más frecuente durante los episodios de neutropenia profunda o prolongada. Dos hemocultivos detectan el 80% - 90% de los patógenos del torrente sanguíneo y un tercer hemocultivo puede lograr la detección del 96% de los microorganismos. De los hemocultivos que son positivos, por lo general el 70% reportan microorganismos gram-positivos.

Ante la sospecha clínica de infección fúngica invasiva se debe obtener aspirado de fluido para estudio citológico, histológico, KOH y cultivo para hongos. El hallazgo microscópico o el crecimiento de una levadura o de un hongo filamentoso en el tejido o en el líquido normalmente estéril, incluyendo hemocultivos, justifica el inicio de la terapia antifúngica sistémica. Específicamente para el diagnóstico precoz de aspergilosis invasiva se solicita Galactomanano

(GM), cuyo punto de corte de detección en suero recomendado es de 0,5 ng/ml y en el lavado broncoalveolar es de 1,0 ng/ml. Se recomienda el monitoreo del GM sérico cada tercer o cuarto día. Una única muestra con un índice de 0,7 ng/ml, o dos muestras consecutivas con un índice 0,5 ng/ml, establecen el diagnóstico y el inicio de terapia antifúngica. El GM en combinación con la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) de Toráx, son herramientas valiosas ante la sospecha de aspergilosis pulmonar¹³.

Desde hace varios años se han buscado características clínicas o de laboratorio que permitan estratificar el riesgo en estos pacientes y establecer cuáles son los que se benefician de hospitalización y terapia endovenosa y los que pueden manejarse ambulatoriamente. Hasta el año 2017, la herramienta más útil para predecir complicaciones en neutropenia febril es el puntaje de MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer), derivado de estudios multicéntricos, que se basa en antecedentes del paciente y hallazgos de la historia clínica, con un buen rendimiento para predecir complicaciones (**Tabla 1**). Resultados superior a 21 indican a pacientes de bajo riesgo, con valores predictivos positivos y negativos respectivamente de 91% y 36%. Con este umbral, la sensibilidad y especificidad es de 71% y un 68% respectivamente, para un error de clasificación del 30%. La mortalidad de los pacientes con neutropenia febril de acuerdo a este índice pronóstico es del 3% si la puntuación es > 21 y de 36% si la puntuación es < 15 ^{1,14}.

Los pacientes con neutropenia febril considerados de alto riesgo según el puntaje de MASSC o con características de alto riesgo deben ser hospitalizados para inicio de antibioticoterapia empírica. La monoterapia con un betalactámico con acción frente a *pseudomona* (Cefepime), un carbapenémico (Meropenen, Imipenen/colestina) o piperacilina tazobactan, son la primera línea recomendada de acuerdo a las directrices nacionales e internacionales.¹⁰ (**Tabla 2**).

MASCC	Puntuación
Carga de la enfermedad: Síntomas ausentes o leves	5
Síntomas Moderados	3
Síntomas Severos	0
Ausencia de hipotensión. P.A. S > 90 mmHg	5
Sin antecedente de EPOC	4
Tumor sólido o neoplasia hematológica sin antecedente de infección micótica	4
Deshidratación que no necesita reposición de líquidos endovenosos	3
Paciente ambulatorio	3
Edad < 60 años	2

Tabla 1. Puntaje de riesgo MASCC adaptada: Naurois J et al. ¹⁵.

Medicamento	Dosis
Cefepime	2 gr IV cada 8 horas
Imipenem/Cilastatina sódica	500 mg IV cada 6 horas
Meropenem	1 gr IV cada 8 horas
Doripenem	500 mg IV cada 8 horas
Piperaciclina Tazobactam	4,5 gr IV cada 6 horas
Daptomicina	6 mg/kg/día IV
Linezolid	600 mg IV cada 12 horas
Vancomicina	15mg/kg IV cada 12 horas
Fluconazol	800 mg dosis de carga (12mg/kg), continuar 400 mg (6mg/kg/día)
Caspofungina	70 mg dosis de carga, Luego 50 mg IV día
Anidulafungina	200 mg dosis de carga, Luego 100 mg IV día
Anfotericina B liposomal	3 a 5 mg/kg/día
Anfotericina B	0.5 a 1 mg/kg/día

Tabla 2. Antibioticoterapia empírica recomendada en el tratamiento de neutropenia febril. adaptada: Freifeld A et al. ¹⁶.

No se recomienda la adición de un antibiótico glucopéptido (Vancomicina) al tratamiento antimicrobiano empírico inicial o para pacientes con fiebre persistente, excepto en situaciones de mucositis severa, inestabilidad hemodinámica, neumonía documentada radiológicamente, infección relacionada con el catéter, infección de piel y tejidos blandos, colonización por MRSA, *Enterococo* resistente a Vancomicina (VRE) o *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina. (Tabla 3).

Indicaciones de Vancomicina
<ol style="list-style-type: none"> 1. Inestabilidad hemodinámica 2. Neumonía 3. Infección relacionada con el catéter 4. Infección de piel y tejidos blandos 5. Colonización por MRSA, Streptococcus pneumonie 6. Mucositis severa

Tabla 3. Indicaciones de administración de Vancomicina: adaptada: Freifeld A et al. ¹⁶.

La terapia empírica puede ser modificada a las 72 horas con los resultados de cultivos, indicando la utilización de Vancomicina, linezolid o daptomicina, en caso de cultivo positivo para MRSA; Linezolid o daptomicina para VRE; carbapenémicos para bacterias gram-negativas productoras de betalactamasa de espectro extendido (ESBL). Finalmente ante un cultivo positivo para organismos productores de carbapenemasa, incluyendo *Klebsiella pneumoniae* (KPC), considerar Polimixina-Colistina o Tigeciclina⁷.

Si no hay respuesta a la modificación de la terapia, se debe examinar y repetir estudios de imágenes, tomografía axial computarizada (TAC) o Resonancia nuclear magnética (RNM) para determinar una nueva infección o progresión de la infección. De igual forma, drenar sitios de posible infección para bacterias, hongos o virus, con toma de cultivos y/o biopsias. Además de revisar la cobertura antimicrobiana, dosis y espectro, se debe considerar la adición de la terapia antifúngica empírica en aquellos pacientes con neutropenia prolongada.^{4,13}

El fluconazol puede administrarse como primera línea siempre que el paciente no tenga infección por *C. glabrata* y *C. krusei* y/o exposición a azoles en el último mes. En tal caso la terapia de primera línea comprende un antifúngico tipo equinocandina, tal como caspofungina o la anfotericina B liposomal. La terapia antifúngica debe continuarse por 14 días en los pacientes con una infección por hongos demostrada, después del primer cultivo negativo. La terapia para aspergilosis comprende Voriconazol o anfotericina B liposomal.¹³

La duración de la terapia en individuos sin evidencia clínica, de laboratorio o microbiológica de infección se extiende hasta lograr la recuperación sostenida de neutrófilos¹³.

Al principio del desarrollo de la quimioterapia citotóxica, durante los años 1960 y 1970, predominaron los patógenos gram negativos como causantes de neutropenia febril. Luego, durante la década de 1980 y 1990 los organismos gram positivos se hicieron más comunes debido al aumento en el uso de catéteres venosos centrales que permitían la colonización y entrada de la flora cutánea. Actualmente especies de *Staphylococcus coagulasa negativo* son los más comunes aislados en la mayoría de los centros. Enterobacterias (ej, *Enterobacter sp*, *Escherichia coli* y especies de *Klebsiella*) y gram-negativos como *Pseudomona aeruginosa* y especies de *Stenotrophomonas* son aislados menos frecuentemente.¹⁷ (**Tabla 4**).

Alrededor de la cuarta parte de los pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo que reciben quimioterapia desarrollan neutropenia y fiebre en algún momento de su evolución, cuya causa más grave es la bacteriemia por grampositivos o gramnegativos multirresistentes, con tasas de mortalidad entre 3 y 36%.²

Las especies de bacterias gramnegativas resistentes a los fármacos ha aumentado el número de infecciones en pacientes neutropénicos febriles. Los hongos son raramente identificados como causa de la fiebre en la primera semana. Las especies de *Candida*, pueden causar infección superficial a nivel de mucosas. La mucositis inducida por quimioterapia interrumpe esta barrera, lo que permite el paso de este microorganismo al torrente sanguíneo. La candidiasis profunda es mucho menos frecuente y se presenta como enfermedad hepática, esofagitis o endocarditis.

Adicionalmente y como otro hongo a tener en cuenta después de dos semanas de persistencia de la neutropenia, se debe considerar que la infección puede ser causada por *Aspergillus* a nivel de senos paranasales o pulmonar⁷.

Microorganismos Etiológicos en Neutropenia febril	
Gram positivo	<i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> <i>Staphylococcus Aureus</i> <i>Enterococcus</i> <i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i>
Gram negativo	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter spp</i> <i>Pseudomonas spp</i> <i>Citrobacter</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Stenotrophomonas</i>

Tabla 4. Microorganismos etiológicos en neutropenia febril: adaptada: Freifeld A. et al¹⁸.

La mayoría de los pacientes que desarrollan neutropenia febril no tienen un sitio identificable de infección o cultivos positivos. No obstante, se recomienda que el paciente debe recibir antibióticos empíricos de manera urgente (es decir, dentro de 2 h) después de la presentación dado que el proceso infeccioso puede progresar rápidamente en estos pacientes¹⁶.

En el hospital Pablo Tobón Uribe, de la ciudad de Medellín, se realizó un estudio observacional, descriptivo, serie de casos, de pacientes adultos con enfermedad hematológica maligna que desarrollaron neutropenia febril post-quimioterapia y recibieron manejo hospitalario en un período de 26 meses a partir de enero de 2009. Se identificaron 101 episodios de neutropenia febril, en un total de 43 pacientes. La mediana de la edad fue de 44 años, con rango intercuartílico entre 27 a

51 años. La razón hombre-mujer fue de 1:1. En el momento del diagnóstico 48 episodios (47,5%) cumplían con la definición de neutropenia profunda. La neutropenia febril con bacteriemia fue confirmada en 42 casos (41.6%), de los cuales 4 casos se encontraban asociados a la presencia de catéter (3,99%). El aislamiento en urocultivo se presentó en 6 casos (5,9%). Sin evidencia de patógeno en el 43,6% episodios. Los microorganismos más frecuentes aislados en sangre fueron *Escherichia coli* (n: 20; 43%), *Klebsiella pneumoniae* (n:8, 17,4%) y *Staphylococcus aureus* (n:4; 8,7%). La infección polimicrobiana se encontró en 8 episodios (17,4%). En este estudio se encontró que las características microbiológicas de estos pacientes difieren significativamente a los países desarrollados¹⁹.

La terapia profiláctica con estimulante de colonias de granulocitos debe ser usada si el paciente tiene un riesgo anticipado de neutropenia > 20%. La Sociedad Americana de Oncología (ASCO), la sociedad española de oncología médica (SEOM) y el National Comprehensive Cancer Network (NCCN); recomiendan el uso rutinario de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) en pacientes de alto riesgo. Definen el alto riesgo cuando la probabilidad de neutropenia es $\geq 20\%$. NCCN define bajo riesgo cuando la probabilidad de neutropenia febril es $\leq 10\%$ ⁸. En estas situaciones, no se recomienda el empleo de factores estimulante de colonias. En regímenes con riesgo intermedio, entendiéndose por tal un riesgo de complicaciones neutropénicas entre un 10% y 20%, consideran su uso como decisión individualizada al evaluar los factores de riesgo del paciente que puedan a su vez aumentar el riesgo de neutropenia febril.⁹

Los pacientes con neutropenia febril constituyen una emergencia médica, que a su vez se asocia a una considerable morbilidad y mortalidad, con impacto sobre los recursos hospitalarios. Si bien existen guías internacionales y regionales que proporcionan asistencia para el manejo de estos pacientes, las mismas mencionan como un punto clave la necesidad de conocer la epidemiología y la situación local para un adecuado abordaje y estrategia terapéutica de estos.

3. OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.1. Objetivo General:

Establecer las características clínicas y los hallazgos microbiológicos durante los episodios de neutropenia febril en los pacientes hospitalizados en la FOSCAL en un periodo de 6 meses.

3.1.2. Objetivos Específicos:

- Determinar las características sociodemográficas de los sujetos en estudio.
- Describir los antecedentes de neutropenia febril, gérmenes aislados previamente y antibioticoterapia recibida en el último mes por causas diferentes a neutropenia febril.
- Describir el tipo de neoplasia diagnosticada de los episodios con neutropenia febril.
- Describir el plan actual de quimioterapia y riesgo de desarrollo de neutropenia febril.
- Describir el día de quimioterapia en la que el episodio presenta neutropenia febril.
- Describir el tipo de terapia profiláctica antimicrobiana indicada.
- Describir la severidad de la neutropenia febril y variables asociadas a neutropenia profunda.
- Describir la duración de la neutropenia febril.
- Describir el puntaje del MASCC score al ingreso del estudio y variables asociadas.
- Describir el SOFA score de los episodios que presentan neutropenia febril al ingreso del estudio y a las 48 horas de evolución.
- Describir los sistemas afectados durante el seguimiento de los episodios con neutropenia febril.
- Describir la presencia de proceso infeccioso asociado a dispositivo tipo catéter venoso central (CVC) o dispositivo intravascular periférico (DIP).
- Describir la antibioticoterapia empírica utilizada como tratamiento inicial en los episodios con neutropenia febril.
- Describir el tratamiento antibiótico instaurado dirigido, las dosis y el tiempo de tratamiento posterior al reporte de los hallazgos microbiológicos.

- Describir el antecedente de aislamiento de gérmenes productores de carbapenemasas en hisopado rectal.
- Describir los gérmenes aislados en los diferentes cultivos.
- Describir el perfil de sensibilidad de los microorganismos reportados.
- Describir la frecuencia de utilización del factor estimulante de colonias de granulocitos en los episodios con Neutropenia febril.
- Describir los casos de mortalidad y variables asociadas.

4. METODOLOGIA PROPUESTA

4.1. Tipo de estudio:

Se realizó un estudio analítico, longitudinal, prospectivo.

4.2. Población:

Pacientes con edad mayor o igual a 18 años que consultaron al servicio de urgencias de la FOSCAL o que desarrollan en esta institución neutropenia febril posterior a quimioterapia de acuerdo a las directrices internacionales definidas en la guía de la Sociedad Americana de enfermedades infecciosas durante un periodo de seguimiento de 6 meses.

4.3. Muestra:

Para el presente estudio no se realizó cálculo y tamaño de muestra ya que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de neutropenia febril durante un periodo de recolección de 6 meses. El seguimiento de cada episodio de neutropenia febril se hizo por 30 días.

4.3.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neoplasia hematológica que se encuentren en tratamiento actual de quimioterapia o que hayan recibido tratamiento de quimioterapia 30 días previos al día cero de neutropenia febril. Se consideraron

también a aquellos pacientes que recibieron quimioterapia incluso hasta 60 días previos cuando esta fuera la causa más probable de neutropenia.

- Diagnóstico de neutropenia febril a su ingreso o durante la hospitalización:
 - Temperatura corporal $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ sostenida por más de una hora o superior a $38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una sola toma, asociada a un recuento de neutrófilos absolutos $<500\text{ }\mu\text{l}$.
 - Ó
 - Temperatura corporal $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ sostenida por más de una hora o superior a $38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una sola toma, asociada a un recuento de neutrófilos absolutos que se espera disminuya a $<500\text{ }\mu\text{l}$ en las siguientes 48 horas.
- En caso de ser un segundo o siguientes episodios de neutropenia febril el paciente debe haber tenido criterios de curación clínica del episodio anterior. Además entre uno y otro episodio de neutropenia febril deben haber transcurrido más de 21 días.
- Aceptar y firmar el consentimiento informado para revisión de datos, sin distinción de raza, sexo, ideología política o religiosa, sin patología psiquiátrica que limite la respuesta al interrogatorio. (**Anexo A**).

4.3.2 Criterios de exclusión:

- Antecedente de enfermedad del tejido conectivo.
- Antecedente de Neutropenia asociada a infección por VIH.
- Antecedente de neutropenia inducida por fármacos anticonvulsivantes, antipsicóticos, bloqueadores de los recetores H2, antibióticos, diuréticos, tiamidas, agentes reumatológicos y otras drogas como AINES o alopurinol.
- Pacientes con neutropenia febril que no han recibido quimioterapia.
- Pacientes que durante el periodo de seguimiento del estudio requieran intervenciones quirúrgicas.
- Pacientes con antecedente de trasplante de médula ósea.

4.4. Recolección de la información:

La fuente de la información se tomó a partir de datos obtenidos de la historia clínica sistematizada (SAP) de la clínica FOSCAL, reportes de laboratorios a partir de la información vía web del laboratorio Higuera Escalante y resultados de estudios imagenológicos a través de la página web de la FOSCAL.

Se realizó un modelo de recolección de los datos y su respectivo consentimiento informado. Los datos de la encuesta se obtuvieron del sistema SAP y el reporte de laboratorios del laboratorio Higuera Escalante. Diariamente se acudió a los servicios de urgencias, pisos de hospitalización de hematología, hospitalización general y unidad de cuidado intensivo, informándose al servicio en general quienes en caso de un potencial paciente se informó al investigador principal para su respectivo ingreso. Se realizó el registro y seguimiento de la evolución del sujeto en estudio y paraclínicos hasta la resolución de su cuadro de neutropenia febril por parte del investigador principal.

El instrumento de recolección fué un formulario en medio digital realizado mediante el programa Microsoft Word (**Anexo B**). En este formulario se recopilaron las variables consignadas en la tabla operacional de variables.

Se realizó una jornada de sensibilización y educación, donde se llevaron a cabo los siguientes procesos:

1. Capacitación de la herramienta de recolección de datos al grupo de investigación.
2. Firma del consentimiento informado: Se adjunta el consentimiento informado donde los pacientes avalan su participación en el estudio, todos los documentos avalados por el Comité de Ética de la FOSCAL según Acta No. 09 del 23 Marzo de 2018. (**Anexo C**).
3. Diligenciamiento adecuado en la base de datos para el análisis preliminar en Excel.

4.5. Registro de la información:

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, sin presencia de criterios de exclusión. Se solicitó el consentimiento informado por parte del investigador principal al sujeto de estudio o familiar para obtener la información requerida y acceder a la historia clínica institucional.

Posteriormente a través del programa extranet del laboratorio Higuera Escalante, se verificó los resultados de los siguientes paraclínicos:

1. Cuadro hemático con recuento diferencial de glóbulos blancos y recuento de plaquetas.
2. BUN, creatinina
3. Transaminasas, bilirrubinas
4. Gases arteriales
5. Uroanálisis
6. Gram de orina sin centrifugar y urocultivo
7. Hemocultivos
8. Entre otros laboratorios dependiendo de los hallazgos clínicos individuales: materia fecal, orina, líquido cefalorraquídeo, secreciones de la piel y de los tejidos blandos y secreciones respiratorias, cultivos de dispositivos intravasculares, hisopado rectal.
9. Radiografía de tórax.
10. Rastreo para hongos, citológico, histológico, KOH, cultivo para hongos
11. Galactomanano (GM) en pacientes con sospecha de infección de hongos.

Los resultados de aquellos cultivos positivos, se revisaron por el grupo de investigación y se agruparon de la siguiente manera: La clasificación según el perfil se hizo de acuerdo a parámetros de la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) y de la ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)²⁰:

- *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (MSSA)
- *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA)
- *Staphylococcus coagulasa negativo*
- *Enterococcus faecium*. resistente a Vancomicina
- *Enterococcus faecium*. sensible a Vancomicina
- *Enterococcus faecalis* resistente a Ampicilina.
- *Enterococcus faecalis* sensible a Ampicilina.
- *Enterobacteria* no MDR.
- *Enterobacteria* productora de betalactamasa de espectro extendido.
- *Enterobacteria* resistente a carbapenemes.
- *Enterobacteria* resistente a colistina.
- *Enterobacteria* panresistente.
- *Pseudomonas aeruginosa* no MDR.
- *Pseudomonas* resistentes a carbapenemes.
- *Pseudomona* resistente a colistina.

Finalmente mediante consulta vía Web de los estudios imagenológicos se verificaron los resultados con el fin de corroborar los hallazgos clínicos- radiológicos descritos en la historia clínica durante los episodios de neutropenia febril.

Todos los datos del estudio fueron digitados por duplicado de forma independiente para control de sesgos por error en la transcripción de la información.

4.6. Definición de Variables:

Las variables que se tuvieron en cuenta para llevar a cabo este estudio se describen a continuación. **(Tabla 5).**

Tabla 5. Definición de variables del estudio.

Dimensión	Variables	Tipo	Escala de medición	Técnica o instrumento
<u>Variables Socio Demográficas</u>	<u>Edad</u>	Cuantitativa Discreta	número de días	Historia Clínica Sistematizada
	<u>Género</u>	Cualitativa dicotómica	1. Masculino 2. Femenino	Historia Clínica Sistematizada
	<u>Procedencia</u>	Cualitativa Nominal	1. Rural 2. Urbana	Historia Clínica Sistematizada
<u>Variables Clínicas administrativas</u>	<u>Estancia hospitalaria</u>	Cuantitativa continua	número de días	Historia Clínica Sistematizada
	<u>Condición al alta</u>	Cualitativa Dicotómica	1.Vivo 2.Muerto	Historia Clínica Sistematizada
	<u>Servicio</u>	Cualitativa Nominal	1. Urgencias 2. Hospitalización General 3. UCI 4. Hospitalización salas de hematología	Historia Clínica Sistematizada
<u>Variables clínicas durante la evaluación</u>	<u>Comorbilidades</u>	Cualitativa Nominal	1. EPOC 2. Diabetes Mellitus 3. Hipertensión Arterial 4. ERC 5. Falla cardiaca 6. Otras 7. Ninguno	Historia Clínica Sistematizada
	<u>Antecedente de neutropenia febril</u>	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No	Historia Clínica Sistematizada
	<u>Neoplasia</u>	Cualitativa Nominal	1. leucemia mieloide aguda 2. leucemia mieloide crónica 3. leucemia linfoide aguda 4. leucemia linfoide crónica 5. Mieloma Múltiple 6. Linfoma no Hodgkin 7. Linfoma Hodgkin 8. Síndrome mielodisplásico 9. otros.	Historia Clínica Sistematizada
	<u>Puntaje MASCC</u>	Cuantitativa Discreta	1. < 21 2. ≥ 21	Historia clínica sistematizada
	<u>Riesgo de neutropenia febril según quimioterapia.</u> <u>Nombre de quimioterapia</u>	Cuantitativa Discreta Cualitativa Nominal	1. Mayor al 20% 2. Del 10 al 20% 3. Menor al 10% 4. Nombre	Historia clínica sistematizada

<u>Día de quimioterapia al inicio de neutropenia febril</u>	Cuantitativa Continua	Día en el que se presenta la neutropenia febril respecto al inicio de quimioterapia	Historia Clínica Sistematizada
<u>Ámbito de desarrollo de neutropenia</u>	Cualitativa Nominal	1. Ambulatorio (fiebre previo al ingreso) 2. Intrahospitalaria (fiebre >48 horas del ingreso).	Historia Clínica Sistematizada
<u>Severidad de neutropenia.</u>	Cualitativa Ordinal	1. Profunda (<99) 2. Moderado (100-499) 3. Leve (500-1000)	Extranet laboratorio Higuera Escalante
<u>Duración de la neutropenia febril</u>	Cuantitativa Continua	Días de duración de neutropenia febril	Historia clínica sistematizada
<u>Profilaxis farmacológica antimicrobiana</u>	Cualitativa Nominal	1. TMPSX 2. Quinolonas 3. Fluconazol 4. Aciclovir 5. Posaconazol 6. Otros	Historia Clínica Sistematizada
<u>Antibioticoterapia empírica</u>	Cualitativa Nominal	1. Cefepime 2. Piperacilina Tazobactan 3. Meropenem 4. Vancomicina 5. Metronidazol 6. Polimixina B 7. Tigeciclina 8. Otros 9. Ninguno	Historia clínica sistematizada
<u>Anti fúngico Empírico</u>	Cualitativa Nominal	1. Fluconazol 2. Caspofungina 3. Anadilofungina 4. Voriconazol 5. Anfotericina B 6. Anfotericina liposomal 7. Ninguno 8. Otro	Historia clínica sistematizada
<u>Anti viral Empírico</u>	Cualitativa Nominal	1. Aciclovir 2. Ganciclovir 3. Oseltamivir 4. Otros 5. Ninguno	Historia clínica sistematizada
<u>Antibioticoterapia Dirigida</u>	Cualitativa Nominal	1. Cefepime 2. Piperacilina Tazobactan 3. Meropenem 4. Vancomicina 5. TMPSX 6. Metronidazol 7. Otro	Historia clínica sistematizada

<u>Anti fúngico Dirigido</u>	Cualitativo Nominal	1. Fluconazol 2. Caspofungina 3. Anadilofungina 4. Voriconazol 5. Anfotericina B 6. Anfotericina liposomal 7. Otro	Historia clínica sistematizada
<u>Anti viral Dirigido</u>	Cualitativa Nominal	1. Aciclovir 2. Ganciclovir 3. Antivirales VHB	Historia clínica sistematizada
<u>Antibioticoterapia Previa recibida en el último mes</u>	Cualitativa Nominal	1. Cefepime 2. Piperacilina Tazobactan 3. Meropenen 4. Vancomicina 5. Metronidazol 6. Otro	Historia clínica sistematizada
<u>Dispositivo vascular</u>	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No	Historia clínica sistematizada
<u>Estimulante de colonias de granulocitos</u>	Cualitativo dicotómico	1. Si 2. No	Historia clínica sistematizada
<u>Fiebre</u>	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No	Historia clínica sistematizada
<u>SOFA score al ingreso</u>	Cuantitativa continua	SOFA SCORE el ingreso	Historia clínica sistematizada
<u>SOFA score a las 48 horas de seguimiento</u>	Cuantitativa continua	SOFA SCORE a las 48 horas de ingreso	Historia clínica sistematizada
<u>Causa de la muerte</u>	Cualitativa dicotómica	1. Infecciosa 2. No infecciosa	Historia clínica sistematizada
<u>Hallazgos clínicos de proceso infeccioso</u>	Cualitativa Dicotómica	1.Si 2. No	Historia clínica sistematizada
<u>Hallazgos clínicos de infección de SNC</u>	Cualitativa nominal	1. Meningitis 2. Encefalitis 3. Absceso cerebral 4. Mielitis 5. Otros	Historia clínica sistematizada
<u>Hallazgos clínicos de infección de tejidos blandos</u>	Cualitativa nominal	1. celulitis 2. absceso cutáneo 3. erisipela 4. Región Perianal 5. Otros	Historia clínica sistematizada
<u>Hallazgos clínicos de infección osteoarticular</u>	Cualitativa nominal	1. Poliartritis 2. Oligoartritis 3. Osteomielitis 4. Otros	Historia clínica sistematizada
<u>Hallazgos clínicos de infección de vías urinarias</u>	Cualitativa nominal	1. Pielonefritis aguda 2. Infección de vías urinarias bajas 3. absceso perirenal 4. Prostatitis 5. Otros	Historia clínica sistematizada

	Hallazgos clínicos de infección respiratoria alta	Cualitativa nominal	1. Sinusitis 2. Faringitis 3. Faringoamigdalitis 4. otros	Historia clínica sistematizada
	Hallazgos clínicos de infección respiratoria baja	Cualitativa nominal	1. Bronquitis 2. Traqueobronquitis 3. Neumonía 4. Absceso pulmonar 5. Otros	Historia clínica sistematizada
	Hallazgos clínicos de infección Gastrointestinal	Cualitativa nominal	1. Gastroenteritis 2. Duodenitis 3. Ileitis 4. Colitis 5. Proctitis 6. Colitis neutropénica	Historia clínica sistematizada
	Hallazgos clínicos de infección Cardiovascular	Cualitativa nominal	1. Flebitis 2. Endocarditis infecciosa 3. Aortitis 4. Aneurisma Micótico 5. Otros	Historia clínica sistematizada
	Hallazgos clínicos de infección asociada a CVC o DIP	Cualitativa Dicotómica	1. Si 2. No	Historia clínica sistematizada
	Mucositis	Cualitativa Nominal	1. Grado 0 2. Grado 1 3. Grado 2 4. Grado 3 5. Grado 4	Historia clínica sistematizada
Variables microbiológicas	Gérmes aislados previos	Cualitativa Nominal	1. <i>Staphylococcus aureus</i> metilino sensible (MSSA) 2. <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente (MRSA) 3. <i>Enterococcus faecium</i> . resistente a Vancomicina 4. <i>Enterococcus faecium</i> . sensible a Vancomicina 5. <i>Enterococcus faecalis</i> resistente a Ampicilina. 6. <i>Enterococcus faecalis</i> sensible a Ampicilina. 7. <i>Enterobacteria</i> no MDR. 8. <i>Enterobacteria</i> productora de betalactamasa de espectro extendido 9. <i>Enterobacteria</i> resistente a carbapenemes 10. <i>Enterobacteria</i> resistente a colistina 11. <i>Enterobacteria</i> panresistente 12. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> no MDR. 13. <i>Pseudomonas</i> resistentes a carbapenemes. 14. <i>Pseudomona</i> resistente a colistina.	Historia clínica sistematizada
	Aislamiento previo de gérmenes productores de carbapenemasas en hisopado rectal	Cualitativo Dicotómica	1. Si 2. No	Historia clínica sistematizada

	<u>Bacteriemia</u>	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bacteriemia asociada a lesión de barrera 2. Bacteriemia asociada a CVC 3. Bacteriemia asociada a otro foco infeccioso 4. No presente Bacteriemia 	Historia clínica sistematizada
	<u>Cultivos positivos</u>	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemocultivo 2. Cultivo de Esputo 3. Urocultivo 4. Coprocultivo 5. LCR 6. Cultivo LBA 7. Cultivo de líquido articular 8. Cultivo de líquido pleural 9. otros. 	Historia clínica sistematizada - Reportes laboratorio Higuera Escalante
	<u>Microorganismo aislado</u>	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>klebsiella pneumoniae</i> 2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 3. <i>Escherichia Coli</i> 4. Enterobacterias 6. Otros gram negativos 7. <i>Staphylococcus aureus</i> 8. Enterococos 9. Streptococcus 10. <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> 11. <i>Candida albicans</i> 12. <i>Candida no albicans</i> 13. Otros gram negativos 14. Otros gram positivos 15. Otros hongos 	Extranet laboratorio Higuera Escalante
	<u>Patógeno resistente</u>	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino sensible (MSSA) 2. <i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente (MRSA) 3. <i>Enterococcus faecium</i>. resistente a Vancomicina 4. <i>Enterococcus faecium</i>. sensible a Vancomicina 5. <i>Enterococcus faecalis</i> resistente a Ampicilina. 6. <i>Enterococcus faecalis</i> sensible a Ampicilina. 7. <i>Enterobacteria</i> no MDR. 8. <i>Enterobacteria</i> productora de betalactamasa de espectro extendido 9. <i>Enterobacteria</i> resistente a carbapenemes 10. <i>Enterobacteria</i> resistente a colistina 11. <i>Enterobacteria</i> panresistente 12. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> no MDR. 13. <i>Pseudomonas</i> resistentes a carbapenemes. 14. <i>Pseudomona</i> resistente a colistina. 	Según Resultados laboratorio Higuera Escalante

Definición conceptual de las variables:

Edad: Tiempo de vida en años teniendo en cuenta la fecha de nacimiento.

Género: masculino o femenino.

Procedencia: lugar de donde acude y reside el paciente con neutropenia febril.

Estancia Hospitalaria: desde el día cero de internación hasta el día en que se constató alta u otro destino.

Fiebre: único registro de temperatura axilar $>$ o igual a $38,3^{\circ}\text{C}$ o una $T^{\circ} >$ o igual a 38°C por una hora o más.

Servicio: Lugar de la clínica donde se encuentra el episodio en el momento del diagnóstico de neutropenia febril.

Estado al egreso hospitalario o resolución de neutropenia: estado vivo o muerto de aquellos episodios con neutropenia febril que resolvieron el episodio (Día en que se constatan valores de temperatura $<$ de 38°C y recuento absoluto de neutrófilos con valores mayores o iguales a $500 \mu\text{l}$ por 48 horas) o que fueron egresados hospitalariamente.

Antecedentes personales: Comorbilidades que presentan los episodios en el momento de diagnóstico de neutropenia febril. Se tienen en cuenta enfermedades como EPOC, insuficiencia cardíaca, Hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica (ERC) y otras.

Antecedente de neutropenia febril: episodio previo de neutropenia febril que haya tenido resolución clínica. Entre episodios debe haber un lapso de días mayor a 21.

Neoplasia: tipo de neoplasia hematológica: se discriminó si se trata de leucemias, linfomas, mieloma múltiple (MM) u otras.

Puntaje MASCC: Bajo riesgo se considerará a los episodios que al día cero del episodio de neutropenia febril presentaron score MASCC de 21 puntos o más. Alto riesgo se considerará a los episodios que al día cero del episodio de neutropenia febril presentaron score MASCC menor a 21 puntos.

Quimioterapia actual y riesgo de neutropenia febril: Nombre de esquema y porcentaje de riesgo de desarrollar neutropenia febril según el tipo de quimioterapia administrada actualmente (Según guías NCCN)⁸.

Ámbito de desarrollo de la neutropenia: periodo de presentación de neutropenia febril considerándose ambulatorio si la fiebre se presentó previo al ingreso a urgencias y hospitalario si se presenta fiebre 48 horas después del ingreso.

Día de quimioterapia al inicio de neutropenia febril: Día respecto al último ciclo de quimioterapia en el que el paciente presenta neutropenia febril.

Severidad de la neutropenia: severidad establecida por recuento absoluto de neutrófilos (según clasificación OMS). Profunda (<99 μ l), Moderada (100-499 μ l), Leve (500-1000 μ l).

Duración de la neutropenia Febril: duración en días de la neutropenia febril desde el día en que se detecta la fiebre y la neutropenia hasta el día en que se constatan valores de temperatura < de 38°C y valores de neutrófilos mayores o iguales a 500 μ l, ambas variables por dos días consecutivos.

Profilaxis farmacológica antimicrobiana: Se consideró a los episodios que hubieran recibido antibióticos durante los 15 días previos al día cero del episodio de neutropenia febril actual de manera profiláctica.

Antibioticoterapia, antifungicos y antivirales empíricos: Se consignó el esquema de tratamiento al día cero del episodio de neutropenia febril. Se discriminó cuáles fueron los fármacos utilizados junto con la duración de estos.

Antibioticoterapia, antifungico, antiviral dirigidos: Se consignó el esquema que se indica según el reporte de cultivos o evolución clínica del paciente con neutropenia febril. Se discriminó los fármacos utilizados junto con la duración de estos.

Antibióticos previos recibidos en el último mes: Se consideró a los episodios que hubieran recibido antibióticos durante los 30 días previos al día cero del episodio de neutropenia febril por otras causas diferentes a neutropenia febril.

Gérmenes previamente aislados: Descripción de gérmenes aislados en hospitalizaciones anteriores por episodios de neutropenia febril constatados por historia clínica.

Aislamiento previo de gérmenes productores de carbapenemasas: presencia o no de aislamiento previo de gérmenes productores de carbapenemasas en hisopado rectal constatado por historia clínica y resultados de laboratorio.

Dispositivo vascular: se consideró a los episodios que presentaban accesos venosos centrales al día cero o 15 días previos al episodio de neutropenia febril.

Estimulante de colonias de granulocitos: episodios que recibieron factor estimulante de colonias hematopoyéticas por el episodio actual de neutropenia febril.

Sepsis (SOFA score): SIRS debido a infección documentada, clínica y/o microbiológicamente. Infección presunta o comprobada y aumento de 2 puntos del SOFA score. El término sepsis se define como la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia. En cuanto a la

disfunción orgánica, con fines de operatividad clínica puede ser definida como un aumento de dos puntos o más en el sistema de medición SOFA (Sequential Sepsis Organ Failure Assessment)²¹.

SOFA score a las 48 horas: cálculo del score SOFA a las 48 horas del inicio de neutropenia febril.

Causa de muerte: condición clínica asociado a proceso infeccioso o no que lleva al fallecimiento durante el episodio de neutropenia febril.

Día del diagnóstico de sepsis respecto a episodio de neutropenia febril: día en el que se diagnostica sepsis respecto a inicio de neutropenia febril. Se establece como cortes menores a 7 días, de 7 a 14 días o mayor a 15 días.

Hallazgos clínicos de proceso infeccioso en momento de valoración y durante seguimiento: En presencia de foco clínico o sin foco clínico infeccioso el cual se considerará a los episodios en los cuáles no se constata foco clínicamente documentado.

Infecciones documentadas: Infección documentada por métodos complementarios: radiografías, ecografías, tomografía, resonancia, que presenten imágenes compatibles más clínica o imágenes patognomónicas o bien métodos complementarios que permitan documentar infección. Se considerará a los siguientes focos infecciosos: Sistema nervioso central: clínica compatible con neuroinfección tales como meningitis, abscesos cerebrales, mielitis documentados por paraclínicos o resultados de estudios de punción lumbar. Respiratorio: infiltrados pulmonares nuevos o no conocidos en radiografías, o tomografías compatibles, y/o alguno de los siguientes signos o síntomas: tos o expectoración, aumento de la tos habitual o de las características del esputo, o disnea, o dolor pleurítico o estertores focalizados o soplo tubario. Asimismo se considerará desde un punto de vista práctico como foco respiratorio aquellos con los signos y síntomas compatibles antes descritos aunque no se confirme radiológicamente. Gastrointestinal: clínica de gastroenteritis (vómitos, diarrea, dolor abdominal), colecistitis, apendicitis, diverticulitis, abscesos. Piel y faneras: áreas cutáneas eritematosas, dolorosas, edematizadas, ulceradas, aumento de la temperatura local, incluye celulitis, forúnculos, erisipela, infección de heridas quirúrgicas o

de sitios de punción. Flebitis: o infección asociada a catéter induración o eritema, dolor alrededor del acceso venoso, aumento de la temperatura local, secreción purulenta. Mucositis: 1-Eritema 2-Ulceraciones o pseudomembranas 3- Ulceraciones confluentes o pseudomembranas, sangrado menor al trauma. 4- Necrosis tisular, sangrado espontáneo. Perianal: igual a lesión de piel y partes blandas, fístulas, abscesos, colecciones purulentas, úlceras, dolor pulsátil intenso que aumenta al sentarse o deambular, áreas de eritema, fluctuación, ulceración crepitación o necrosis. Faringitis u odontógeno: dolor, eritema, y tumefacción orofaríngea, con o sin exudados. Lesiones periodontales.

Infección urinaria: disuria, polaquiuria, tenesmo, urgencia miccional, dolor suprapúbico, orina opaca o sanguinolenta. Puño percusión positiva. Orina completa con leucocitos y piocitos.

- Otros focos infecciosos: focos diferentes a los descritos pero que sean clínicamente evidentes
- Sin foco clínico infeccioso: se considerará a los episodios en los cuáles no se constate foco clínicamente documentado.

Bacteriemia: presencia de bacterias viables en la sangre, documentadas en hemocultivos. Se describe si es asociada a CVC ²², a lesión de barrera o a otro tipo de foco infeccioso según definiciones de la CDC respectivamente ²³. Se describe igualmente el tipo de germen documentado.

Cultivos positivos: Reporte de cultivos tomados de diferentes muestras junto con documentación de los gérmenes más comúnmente implicados en los episodios de neutropenia febril. Se tomarán en cuenta el siguiente listado de gérmenes: *klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia Coli*, Enterobacterias, Otros gram negativos, *Staphylococcus aureus*, Enterococos, Streptococcus, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Candida albicans*, *Candida no albicans*, otros gram negativos, otros gram positivos, otros hongos.

Patógeno resistente: aislamiento de patógeno según perfil de resistencia antibiótica. La clasificación según el perfil se hizo de acuerdo a parámetros de la CDC (Centers for Disease Control and Prevention) y de la ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)²⁰.

Se tomaron en cuenta los siguientes patógenos: *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (MSSA), *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (MRSA), *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Enterococcus faecium*. resistente a Vancomicina, *Enterococcus faecium*. sensible a Vancomicina, *Enterococcus faecalis* resistente a Ampicilina, *Enterococcus faecalis* sensible a Ampicilina, *Enterobacteria* no MDR, *Enterobacteria* productora de betalactamasa de espectro extendido, *Enterobacteria* resistente a carbapenemes, *Enterobacteria* resistente a colistina, *Enterobacteria* panresistente, *Pseudomonas aeruginosa* no MDR, *Pseudomonas* resistentes a carbapenemes, *Pseudomona* resistente a colistina.

4.7. Plan de análisis de los datos:

Se realizó un análisis univariado de acuerdo a la naturaleza a las variables. Las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central y dispersión, (promedio e intervalo de confianza para las variables con distribución normal y mediana y rango intercuartil para las variables con distribución no normal).

Los datos se describieron según variables socio-demográficas, mediante proporciones y porcentajes para las respuestas nominales y medias para datos continuos. Posteriormente con las variables de severidad de neutropenia, tipo de quimioterapia y puntaje MASCC se realizó un análisis bivariado con el fin de poder realizar comparaciones y asociaciones con otras variables de importancia.

Se utilizó el test de Chi cuadrado para evaluar diferencias entre variables cualitativas y la t de Student para variables continuas. Se considerara una diferencia significativa estadísticamente si los valores de $p < 0,05$ para un nivel de significancia del 95%. Todo el análisis se realizará mediante el paquete estadístico STATA versión 14.

5. CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo con los principios establecidos en la Declaración de Helsinki, las Pautas CIOMS y en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993; y debido a que esta investigación se consideró sin riesgo y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de la presente Resolución, este estudio se desarrollará conforme a los siguientes criterios:

- Se minimizará la posibilidad de maleficencia dado que es un estudio analítico en donde no produciremos daño hacia los pacientes involucrados en el estudio, no se realizarán cambios en los esquemas terapéuticos, ni se indagará personalmente o por medio de llamadas telefónicas acerca de información sensible.
- No se afectará el principio de *Autonomía*, ya que en este estudio prospectivo transversal los eventos a evaluar, posiblemente ya fueron desarrollados y no se modificó en su momento la toma de decisiones por parte de los pacientes involucrados. Para proteger la información confidencial, sensible y la intimidad de los pacientes, sólo el personal que recolectó la información en los formatos de recolección (CRF) conoció el número de identificación para poder registrar los datos necesarios. El analista de los datos conocerá sólo el número seriado de los CRF. Desde el principio de la recolección de los datos nunca se tendrá en cuenta el nombre, en algunos casos se tendrá en cuenta el número de identificación o de la historia clínica.
- No se afectará el principio de *Justicia*, ya que no se expondrá a los individuos a una situación de riesgo real o potencial y no se sacará ventaja de ninguna situación de vulnerabilidad legal o de subordinación de los pacientes con motivo de ésta investigación.
- Este estudio no tendrá efecto directo sobre el principio de *Beneficencia*, ya que es un estudio observacional. Los beneficios para este tipo de pacientes es indirecto y derivado de las ventajas potenciales que podrían resultar de la obtención de nuevo conocimiento que

favorecería a un mejor tratamiento de los pacientes con neutropenia febril posterior a quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas a futuro.

- Este tipo de estudio ya ha sido realizado previamente en seres humanos sin que generen un daño potencial o real al grupo evaluado.
- Los datos que se pretenden producir en el presente estudio no pueden ser obtenidos a partir de simulaciones de fórmulas matemáticas o investigación en animales, u otras muestras.
- Ésta investigación es producida y será ejecutada por médicos, especialistas en medicina interna, hematología e infectología, médicos residentes, enfermeras, quienes tienen experiencia en el manejo de las patologías de los sujetos a evaluar, además del conocimiento para la ejecución de este tipo de proyectos. Igualmente la FOSCAL será la institución encargada de aportar los datos necesarios a través de sus historias clínicas electrónicas, imágenes diagnósticas y registros de laboratorio previa evaluación y aprobación por parte del comité de ética institucional.

El inicio de la recolección de los datos solo se efectuará una vez haya recibido el aval por parte de la UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BUCARAMANGA y esté autorizado para su ejecución por parte del comité de ética de la FOSCAL. Se adjunta Acta de aprobación del Comité de Ética de la FOSCAL (**Anexo C**).

- Los investigadores participantes en este estudio tiene idoneidad en su formación académica y no presentan conflictos de intereses económicos, legales o personales asociados a este problema de investigación.

6. RESULTADOS / PRODUCTOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIARIOS

Se espera con la realización de este trabajo obtener la caracterización clínica de los episodios de neutropenia febril en la clínica FOSCAL en un periodo de 6 meses, y el perfil microbiológico a nivel local; a partir de estos resultados la institución podrá establecer acciones dirigidas a la prevención.

Tabla. Generación de nuevo conocimiento y Desarrollo Tecnológico e innovación

Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Caracterización clínica de los episodios de neutropenia febril en un periodo de 6 meses en la clínica FOSCAL.	Una (1) publicación en revista indexada.	Clínica FOSCAL Comunidad Académica Comunidad General Participantes del proyecto
Perfil microbiológico de los episodios de neutropenia febril en un periodo de 6 meses en la clínica FOSCAL	Una (1) publicación en revista indexada	Clínica FOSCAL Comunidad Académica & Médica

Tabla. Fortalecimiento de la comunidad científica

Objetivo de la propuesta	Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Capacitación de estudiante de postgrado en Medicina Interna	Formación de recurso humano a nivel profesional	Una (1) tesis de grado de postgrado en Medicina Interna de la Universidad Autónoma de Bucaramanga.	Universidad Autónoma de Bucaramanga

Tabla. Apropiación social del conocimiento

Objetivo de la propuesta	Resultado/Producto esperado	Indicador	Beneficiario
Caracterización clínica y Microbiológica de los episodios de neutropenia febril en un periodo de 6 meses en la clínica FOSCAL	Socialización de los resultados del proyecto	Presentación Oral o Poster en Evento Nacional (No.1)	Comunidad Académica & Médica

Tabla. Impactos esperados a partir del uso de los resultados

Impacto esperado	Plazo (años)*	Indicador verificable	Supuestos
Generar protocolo de manejo institucional para Neutropenia Febril.	Mediano plazo	Exposición de resultados ante directores de la institución, servicio farmacéutico y grupos científicos (Infectología, Hematología y Oncología Clínica).	Socialización de Información y posibles estrategias de manejo intrahospitalario.

*Plazo (años) después de finalizado el proyecto: corto (1-4), mediano (5-9), largo (10 o más)

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades / Mes 2017	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Preparación de la propuesta y revisión bibliográfica												
Revisión por asesor investigativo y metodológico												
Evaluación, retroalimentación y correcciones de anteproyecto												
Elaboración de formulario con las variables del estudio												
Recolección de datos												

Actividades / Mes 2018	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Recolección de datos												
Registro y tabulación de datos												
Análisis de los datos												
Presentación del informe final												
Sustentación del informe												

8. PRESUPUESTO: (valores en pesos Colombianos)

RUBROS	FUENTES				Total
	Personales		Otras instituciones		
	Efectivo	Especie	Efectivo	Especie	
Personal	0				0
Equipos	100.000				100.000
Software	2.000.000				2.000.000
Materiales y suministros	0				0
Salidas de campo	0				0
Material bibliográfico	0				0
Viajes	0				0
Publicaciones	0				0
Servicios técnicos	0				0
Mantenimiento	0				0
Administración	0				0
TOTAL	2.100.000				2.100.000

9. INTEGRANTES DEL GRUPO DE INVESTIGACION

INVESTIGADOR	FORMACION	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION Hora/Sem	DEDICACION (meses)	UNAB	FOSCAL	TOTAL
Julio David Silva León	Residente	Director Informe final	6	6	X		
Edgar Augusto Bernal	Especialista	Codirector	2	6	X		
Miguel Ochoa	Especialista Maestría	Análisis de datos Informe final	2	6	X		
Estudiantes medicina	Pregrado	Informar en caso de un episodio identificado al investigador principal	12	4	X		
Digitador	Residente	Digitación fuentes de datos	12	2	X		

10. RESULTADOS

Se analizaron 55 episodios de neutropenia febril en 40 pacientes, es decir, 1.3 episodios por paciente tratados en la clínica FOSCAL de Floridablanca entre septiembre de 2017 y marzo de 2018. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de neutropenia febril y neoplasia hematológica (mieloma múltiple, linfomas, leucemias, síndrome mielodisplásico). En estos pacientes ninguno tenía antecedente de trasplante de medula ósea o tumores sólidos y todos habían recibido quimioterapia.

10.1. Características demográficas de los episodios de neutropenia febril:

La edad promedio de los episodios fue de 49 años, con un mínimo de 18 años y un máximo de 79 años. El 30,0% de los episodios correspondieron a edades mayores de 60 años.

En cuanto a la distribución por sexo, el 50,9% de los episodios eran hombres y el 49,1% eran mujeres (*Gráfico 1*). El 98,1% de los pacientes procedía de zona urbana.

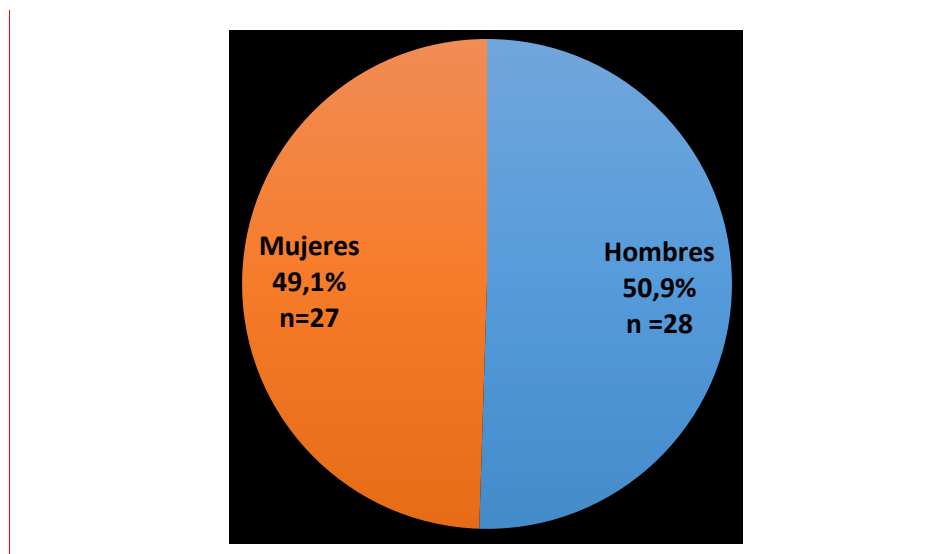


Gráfico 1. Distribución por sexo de los episodios con neutropenia febril FOSCAL Septiembre 2017 – Marzo 2018

10.2. Comorbilidades de los episodios de neutropenia febril:

De los 55 episodios, en 29 se registraron antecedentes de importancia. De estos, 13 episodios (44,8%) tenían antecedente de hipertensión arterial, 10 episodios (34,5%) tenían antecedente de diabetes mellitus tipo 2, 4 (13,8%) tenían antecedente de enfermedad renal crónica y 2 (6,9%) insuficiencia cardiaca congestiva. (*Gráfico 2*).

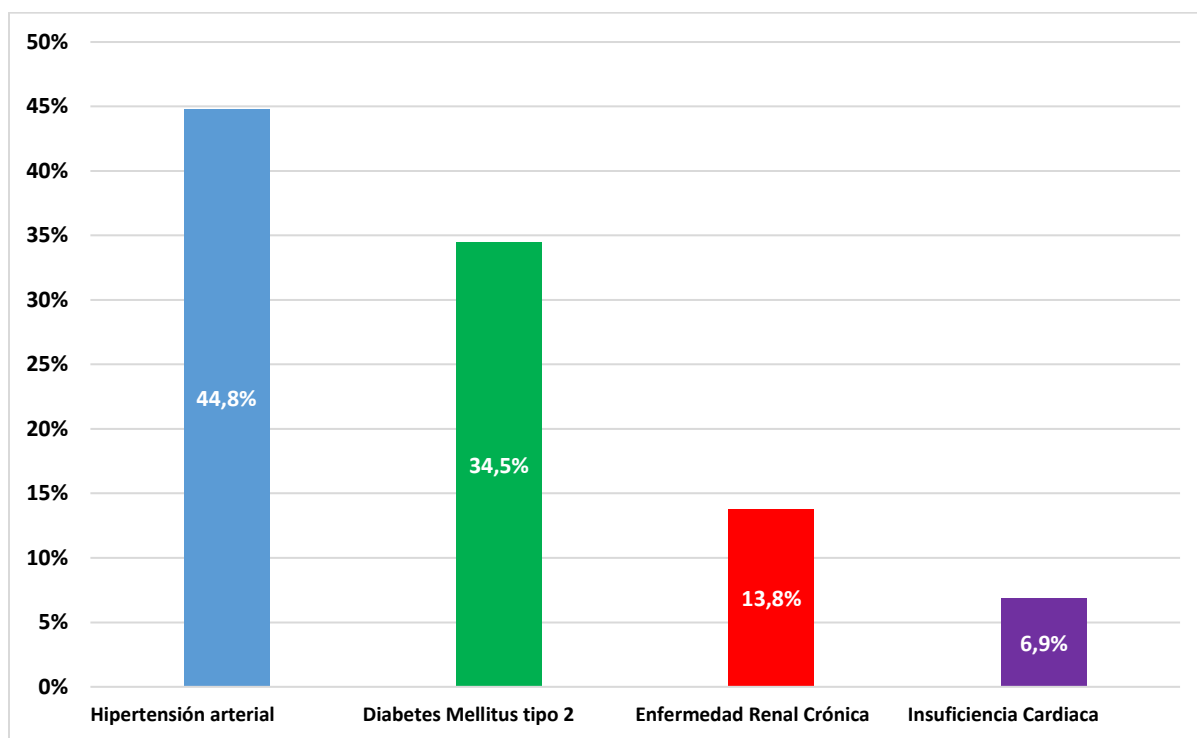


Gráfico 2. Comorbilidades de los episodios de neutropenia febril FOSCAL septiembre 2017 – Marzo 2018

10.3. Antecedentes de los episodios de neutropenia febril:

10.3.1. Antecedente de neutropenia febril: De los 55 episodios analizados, 27 episodios (49,0%) tenían antecedente neutropenia febril en otra hospitalización.

10.3.2 Profilaxis farmacológica: de los 55 episodios analizados, 49 (89,0%) recibieron profilaxis con aciclovir, 37 (67,2%) recibieron profilaxis con trimetropim sulfametoxazol, 29 (52,7%)

recibieron profilaxis con fluconazol, 19 (34,5%) recibieron profilaxis con posaconazol y 3 (5,4%) recibían quinolonas.

10.3.3 Antibioticoterapia previa al episodio actual: Se evidenció que 37 (67,0%) episodios habían recibido antibioticoterapia en el último mes por otras causas diferentes a neutropenia febril. Los medicamentos utilizados fueron: piperacilina tazobactam en 11 episodios (20,0%), meropenem en 12 episodios (21,8%), vancomicina en 7 episodios (12,0%), cefepime en 4 episodios (7,2%), metronidazol en 3 episodios (5,4%).

10.3.4. Aislamiento de gérmenes previamente en otros episodios de neutropenia febril: En los 55 episodios analizados, en 19 había antecedente de aislamiento o infecciones clínicamente documentada por gérmenes como: enterobacterias resistentes a carbapenémicos en 11 episodios (20,0%), enterobacterias no MDR en 4 episodios (7,2%), enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en 3 episodios (5,4%), *enterococo faecalis* sensible a ampicilina en 1 episodio (1,8%).

10.3.5. Aislamiento de gérmenes productores de carbapenemasas en hisopado rectal: De los 55 episodios, a 40 se les tomó hisopado rectal. De los episodios a los cuales se les tomó hisopado rectal, en 22 episodios (55,0%) se documentó aislamiento previo de enterobacteria productora de carbapenemasas.

Los gérmenes resistentes a carbapenemasas documentados en hisopado rectal fueron: *Klebsiella pneumoniae* en 20 episodios, *Escherichia Coli* en un episodio, *enterobacter cloacae* en un episodio.

De estos 22 aislamientos en hisopado rectal, en 11 se presentó bacteriemia por gérmenes diferentes a los aislados en los hisopados.

10.4. Características clínicas de los episodios de neutropenia febril:

10.4.1. Tipo de neoplasia:

En los 55 episodios, la principal neoplasia hematológica encontrada fue la Leucemia Linfoide Aguda con un 36,5% (7 episodios con leucemia linfoide aguda de alto riesgo), seguida por la Leucemia Mieloide Aguda 27,2% y en tercer lugar el síndrome mielodisplásico 14,5%. (**Tabla 6**).

<i>Tabla 6. Diagnóstico Hemato – oncológico en los episodios de neutropenia febril.</i>	
Enfermedad hematológica	n (%)
Leucemia linfoide aguda	20 (36,5%)
Leucemia mieloide aguda	15 (27,2%)
Síndrome mielodisplásico	8 (14,5%)
Linfoma no Hodgkin	5 (9,1%)
Linfoma Hodgkin	3 (5,5%)
Leucemia linfoide crónica	1 (1,8%)
Mieloma múltiple	1 (1,8%)
Leucemia mielomonocítica	1 (1,8%)
Leucemia promielocítica	1 (1,8%)

10.4.2. Severidad de la neutropenia febril:

De todos los episodios en los que se administró quimioterapia, el 67,2% tenía neutropenia profunda (recuento de neutrófilos menor a $100 \mu\text{l}$), el 31,0% neutropenia moderada (de 100 a $499 \mu\text{l}$), y 1,8% neutropenia leve (recuento mayor a $500 \mu\text{l}$) al momento de diagnosticar la neutropenia febril. (Gráfico 3).

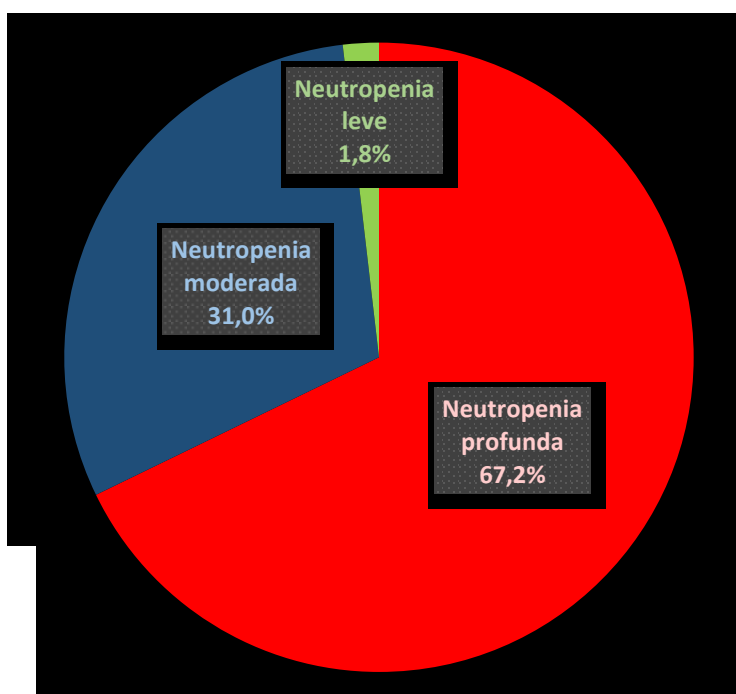


Gráfico 3. Severidad de la neutropenia en los episodios con neutropenia febril en FOSCAL Septiembre 2017 – Marzo 2018.

10.4.3. Esquema de quimioterapia

Los esquemas de quimioterapia administrados en los pacientes que desarrollaron neutropenia febril fueron: PETHEMA 7 + 3 (20,0%), 5 azacitidina (17,3%), FLAG – IDA (14,6%), PETHEMA LAL alto riesgo (12,1%). (Tabla 7).

Tabla 7. Esquemas de quimioterapia administrada previa al episodio de neutropenia febril.

Nombre Quimioterapia	n (%)
PETHEMA 7 + 3 *	11 (20,0%)
5 azacitidina	9 (17,3%)
FLAG – IDA †	8 (14,6%)
PETHEMA LAL alto riesgo ‡	7 (12,1%)
PETHEMA LPA ¶	2 (3,6%)
Lenalidomida	2 (3,6%)
6 mercaptopurina	1 (1,8%)
Avd brentuximab	1 (1,8%)
Blinatumomab	1 (1,8%)
CCE **	1 (1,8%)
Citarabina – metrotexate	1 (1,8%)
DHAP ††	1 (1,8%)
ESHAP ‡‡	1 (1,8%)
HIDAC ¶¶	1 (1,8%)
ICE ***	1 (1,8%)
Idarubicina – Acido transretinoico	1 (1,8%)
Mercaptopurina – metrotexate	1 (1,8%)
PETHEMA sehop †††	1 (1,8%)
R DA EPOCH †††	1 (1,8%)
RDHAP ¶¶¶	1 (1,8%)
RGIFOX ****	1 (1,8%)
Rituximab – bendamustina	1(1,8%)

*PETHEMA 7 + 3: citarabina, idarubicina, † FLAG – IDA: Idarubicina, Fludarabina, Citarabina, ‡ PETHEMA LAL alto riesgo: vincristina, daunorrubicina, L- asparaginasa, predisona, terapia intratecal (Metotrexato, Citarabina, Hidrocortisona), ¶ PETHEMA LPA: ATRA (ácido transretinoico), idarubicina, ** CCE: clofarabina, ciclofosfamida, etoposido, ††DHAP: dexametasona, citarabina, cisplatino, ‡‡ ESHAP: etoposido, metilprednisolona, cisplatino, citarabina, ¶¶ HIDAC: altas dosis citarabina, *** ICE: : etoposido, ifosfamida, carboplatino, ††† PETHEMA sehop: Dasatinib, 6 mercaptopurina, ciclofosfamida, citarabina, dexametasona, ††† RDA EPOCH: rituximab, doxorubicina, etoposido, ciclofosfamida, ¶¶¶ RDHAP: dexametasona, citarabina, cisplatino, rituximab, **** RGIFOX: gemcitabine, ifosfamida, oxaliplatino, rituximab.

De los 4 esquemas más frecuentes de quimioterapia administrados, el grado de neutropenia al momento de diagnóstico de neutropenia febril se distribuyó de la siguiente forma: en PETHEMA 7 + 3 se presentaron 8 episodios con evidencia de neutropenia profunda, 3 episodios de neutropenia moderada y ningún episodio de neutropenia leve. En cuanto a la administración de 5 azacitidina se presentaron 7 episodios de neutropenia moderada, 2 episodios de neutropenia profunda. En el esquema FLAG – IDA se presentaron 7 episodios de neutropenia profunda y uno de neutropenia moderada. Para el esquema PETHEMA LAL alto riesgo se presentaron 4 episodios de neutropenia profunda, 2 episodios de neutropenia moderada y 1 episodio de neutropenia leve. (*Gráfico 4.*)

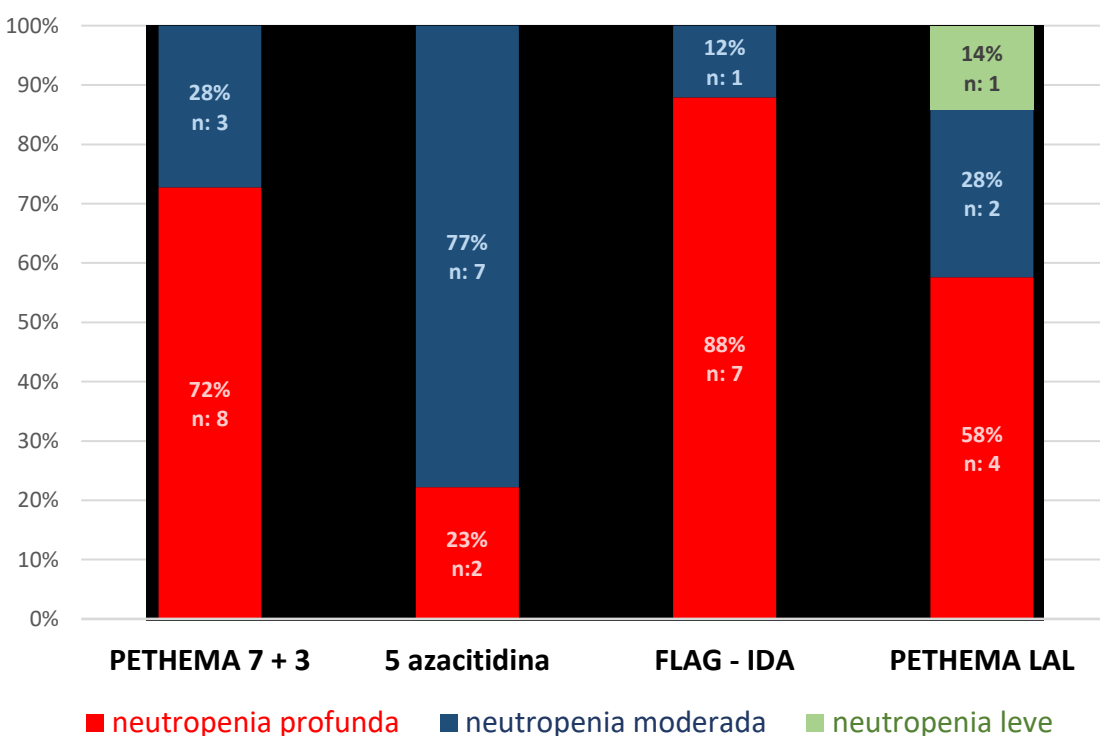


Gráfico 4. Porcentajes de desarrollo de neutropenia profunda, moderada y leve en los 4 esquemas de quimioterapia más comunes en los episodios de neutropenia febril en FOSCAL Septiembre 2017 – Marzo 2018

Respecto al riesgo de neutropenia severa asociado al tipo de quimioterapia actual, se estableció que en 43 episodios (78,1%) el riesgo de desarrollar neutropenia febril era mayor al 20% según el medicamento indicado basado en las guías NCCN ⁸. Se observó que el riesgo de desarrollar

neutropenia febril moderada a profunda se asoció significativamente con el tipo de quimioterapia administrada. ($p = 0,010$; prueba exacta de fisher).

10.4.4. Servicio donde ocurre el episodio de neutropenia febril:

De los 55 episodios presentados, el 70,9% se documentaron en salas de hospitalización del servicio de hematología, el 16,4% en urgencias, el 7,3% en UCI y el 5,4% en salas de hospitalización generales de medicina interna.

De los 55 episodios el 27,3% presentaron la fiebre antes del ingreso a la institución (neutropenia febril ambulatoria) y el 72,7% presentaron la neutropenia febril a nivel intrahospitalario (fiebre posterior a 48 horas de ingreso hospitalario).

10.4.5. Duración de la neutropenia febril:

El día de aparición de la neutropenia febril respecto al inicio de la quimioterapia fue en promedio el día 14, pero este varió dependiendo del tipo de quimioterapia.

El promedio en días de aparición de la neutropenia febril en el esquema 5- azacitidina fue de 14 días, en el esquema FLAG – IDA fue de 9 días, en el PETHEMA 7+3 fue de 10 días y en el PETHEMA LAL alto riesgo fue de 16 días. ($p = 0,011$). (**Tabla 8**).

La duración promedio de los episodios de neutropenia febril fue de 11 días lo que define a estos como una neutropenia febril prolongada¹¹. La duración de la neutropenia febril se estableció desde el momento que el episodio cumplió con los criterios de ingreso al estudio hasta el día en que se constaron valores de temperatura < de 38°C y valores de neutrófilos mayores o iguales a 500 μ l por dos días consecutivos.

La duración promedio de neutropenia febril variaba igualmente según el esquema de quimioterapia. Para el esquema de 5 azacitidina fue de 12 días, para FLAG – IDA de 16 días, para PETHEMA 7 + 3 de 14 días y para PETHEMA LAL alto riesgo de 5 días. (**Tabla 9**).

Tabla 8. Día promedio en el que aparece la neutropenia febril posterior a inicio de quimioterapia

Nombre Quimioterapia	Promedio de días en la que aparece la neutropenia febril	IC 95%	
5 azacitidina	14	8.4 - 20.7	
FLAG - IDA	9	6.4 - 12.0	
PETHEMA 7 + 3	10	8.0 - 13.0	
PETHEMA LAL	16	7.9 - 24.6	

Tabla 9. Duración promedio de la neutropenia febril posterior a inicio de quimioterapia

Nombre Quimioterapia	Duración en días de la neutropenia febril	IC 95%	
5 azacitidina	12	9,3 - 16,3	
FLAG - IDA	16	13,3 - 19,1	
PETHEMA 7 + 3	14	10,3 - 18,0	
PETHEMA LAL	5	3,8 - 7,2	

10.4.6. Estancia Hospitalaria:

El tiempo de hospitalización promedio de los episodios fue de 39 ± 35 días. El 40,0% de los episodios tuvieron una estancia prolongada hospitalaria mayor a 30 días.

Se evidencio que los episodios que tenían neutropenia febril profunda presentaron una estancia hospitalaria mayor a los que tenían neutropenia moderada y leve ($p = 0,002$). Los episodios con

neutropenia febril profunda en promedio tenían una estancia hospitalaria de 43 días, los que tenían neutropenia febril moderada de 29 días.

10.4.7. Puntaje MASCC en el momento del diagnóstico:

Se calculó el score de MASCC el día de ingreso al estudio. Los resultados fueron: 24 episodios (43,7%) catalogados como riesgo alto (puntaje $<$ a 21) y 31 (56,3%) episodios catalogados como riesgo bajo (puntaje \geq 21).

10.4.8. Puntaje SOFA en el momento del diagnóstico y a las 48 horas de seguimiento:

Todos los 55 episodios al ingreso presentaron fiebre documentada. El diagnóstico de sepsis se estableció en 48 episodios (87,2%) tomando en cuenta el último consenso de definición de sepsis²¹. En 6 episodios se evidenció la presencia de shock (10,8%).

El promedio de puntaje SOFA score al ingreso fue de 3, con un mínimo de 2 puntos y un máximo de 9 puntos.

El SOFA a las 48 horas en promedio fue de 4 puntos con un mínimo de 2 puntos y un máximo de 15 puntos.

10.5. Características microbiológicas de los episodios de neutropenia febril:

10.5.1. Proceso Infeccioso Documentado clínicamente y microbiológicamente:

De los 55 episodios se constató foco infeccioso durante el seguimiento en 38 episodios (69,0%). En 17 episodios no se constató foco clínico (31,0%).

Los focos identificados fueron: Infección respiratoria baja en 11 episodios (20,0%) correspondientes a 10 neumonías y 1 episodio de TBC pulmonar. Infección gastrointestinal en 8 episodios (14,5%) correspondientes una colitis neutropénica, 6 episodios de gastroenteritis, 1 episodio de ileítis, infección de piel y faneras en 8 episodios (14,5%) correspondientes a 7 episodios de celulitis y 1 absceso cutáneo. Infección de vías urinarias en 6 episodios (11,0%), correspondientes a 5 pielonefritis aguda y 1 a un episodio de prostatitis. Manifestación como foco respiratorio alto en 3 episodios (5,4%) todos correspondientes a sinusitis. Manifestación como infección cardiovascular en 2 episodios (3,6%) correspondientes a flebitis. (*Tabla 10*).

<i>Tabla 10. Foco infeccioso durante el seguimiento de los episodios de neutropenia febril</i>	
Foco infeccioso	n (%)
Infección respiratoria baja	11 (20,0%)
Infección de piel y faneras	8 (14,5%)
Infección gastrointestinal	8 (14,5%)
Infección de vías urinarias	6 (11,0%)
Infección respiratoria alta	3 (5,4%)
Infección cardiovascular	2 (3,6%)
Foco infeccioso no identificado	17 (31,0%)

De las variables asociadas a desarrollo de procesos infecciosos, se evidenció que la neutropenia profunda se asocia con un mayor riesgo de desarrollo de infecciones a nivel respiratorio bajo ($p = 0,035$), no así a otro tipo de foco infeccioso.

10.5.2. Hemocultivos:

Se tomaron hemocultivos al día cero en la totalidad de los casos, de los cuales 28 episodios (50,9%) resultaron positivos, 27 episodios resultaron negativos (49,1%). De los positivos, 16 (57,1%) correspondieron a una bacteriemia asociada a lesión de barrera, 5 (17,8%) a una bacteriemia asociada a catéter y 7 (25,1%) a bacteriemia secundaria a otro foco infeccioso. (**Grafico 5**).

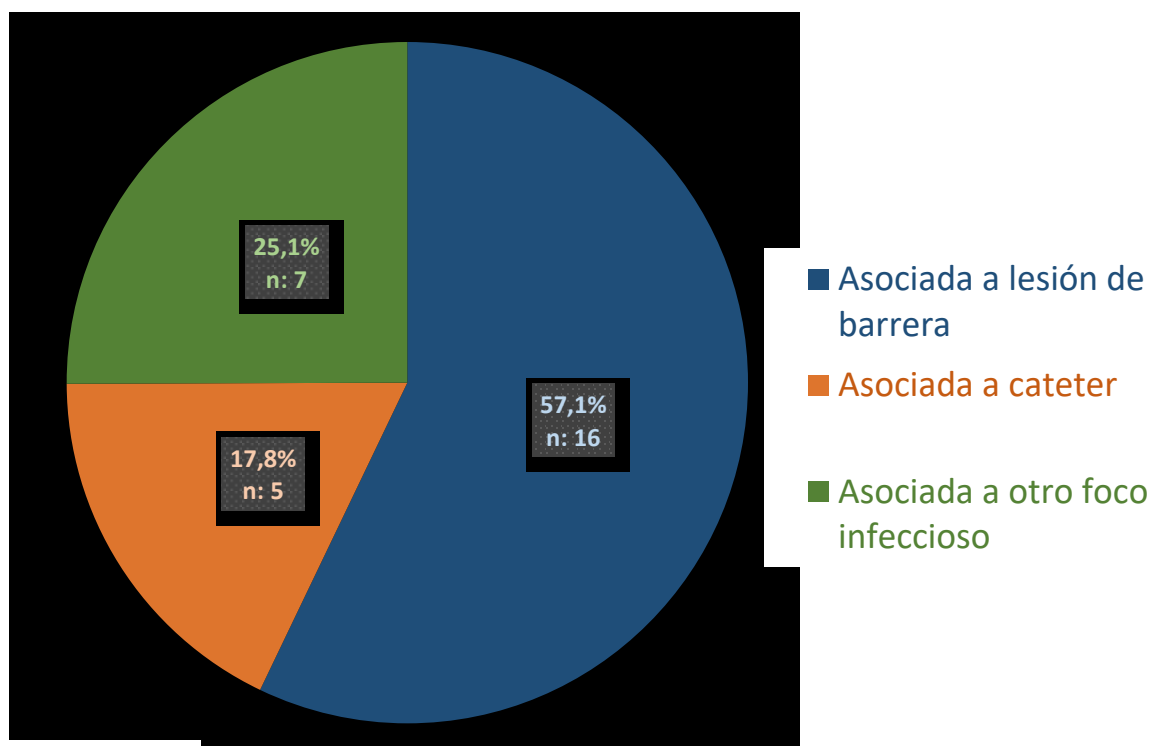


Gráfico 5. Clasificación de la Bacteriemia documentada en los episodios de neutropenia febril FOSCAL septiembre 2017 – Marzo 2018

Respecto al uso de dispositivos intravasculares, 23 episodios (41,8%) tenían presencia de CVC en el momento del día cero de neutropenia febril, de estos en 6 episodios se evidenciaron signos locales de infección en el sitio de inserción del catéter.

Con respecto al aislamiento de gérmenes en hemocultivos se encontró que el 90% correspondieron a gram negativos y el 10% gram positivos, con germen único aislado en todos los casos. Se

distribuyeron las frecuencias de esta manera: *Escherichia coli* no mdr 7 episodios (25,6%), *Klebsiella pneumoniae* no mdr en 3 episodios (10,7%), *Staphylococcus coagulasa* negativo en 3 episodios (10,7%), *Klebsiella pneumoniae* resistente carbapenemes en 2 episodios (7,1%), *Klebsiella pneumoniae* blee positivo en 2 episodios (7,1%), *Pseudomonas aeruginosa* no mdr en 2 episodios (7,1%), *klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenemes y colistina en 2 episodios (7,1%), *enterobacter cloacae* ampC en 2 episodios (7,1%), *Escherichia coli* blee positiva en 1 episodio (3,5%), *Enterobacter abscuriae* en 1 episodio (3,5%), *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenemes en 1 episodio (3,5%), *acinetobacter baumannii* no mdr en 1 episodio (3,5%), *serratia marcescens* ampC en 1 episodio (3,5%). (**Tabla 11**).

Tabla 11. Gérmenes aislados en hemocultivos.	
Microorganismo	n (%)
<i>Escherichia coli</i> no mdr	7 (25,6%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> no mdr	3 (10,7%)
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativo	3 (10,7%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> resistente carbapenemes	2 (7,1%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> blee positivo	2 (7,1%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> no mdr en 2 episodios	2 (7,1%)
<i>klebsiella pneumoniae</i> resistente a carbapenemes y colistina	2 (7,1%)
<i>Enterobacter cloacae</i> ampC	2 (7,1%)
<i>Escherichia coli</i> blee positiva	1 (3,5%)
<i>Enterobacter abscuriae</i>	1 (3,5%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> resistente a carbapenemes	1 (3,5%)
<i>Acinetobacter baumannii</i> no mdr	1 (3,5%)
<i>Serratia marcescens</i> ampC	1 (3,5%)

10.5.3. Urocultivos:

Se tomó urocultivos en la totalidad de los casos al día cero, en 45 casos resultaron negativos (81,8%) y positivos en 10 casos (18,2%). Con respecto al aislamiento de gérmenes en urocultivos se encontró: *Escherichia coli* no mdr en 6 episodios (60%), *Enterococcus faecalis* sensible a

ampicilina en 2 episodios (20%), *klebsiella pneumoniae* fue positiva en 1 episodio (10%). De estos, 6 gérmenes fueron causantes de infección de vías urinarias clínicamente documentada.

10.5.4. Otros cultivos:

Se tomaron en 3 episodios cultivos para lavado bronquioalveolar siendo 1 positivo para *mycobacterium tuberculosis* y 2 negativos. Se tomaron en 2 episodios 2 muestras de esputo una de las cuales fue positiva para *pneumocystis jiroveci* y el otro fue negativo. Se tomó en un episodio 1 coprocultivo el cual fue negativo.

10.6. Características de los tratamientos recibidos en los episodios de neutropenia febril:

10.6.1. Uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos:

El 56,3% de los episodios de neutropenia febril se administró factores estimulantes de colonias de granulocitos como parte del protocolo de quimioterapia, el 43,7% no lo recibió.

10.6.2. Antibióticos empíricos:

En todos los casos se utilizó antibióticos al día cero. La media de días de duración de tratamiento antibiótico empírico fue de 5 días, con un mínimo de 2 días y un máximo de 14 días.

Los antibióticos empíricos utilizados comúnmente como esquemas de tratamiento fueron: meropenem se utilizó en 31 episodios (56,3%), piperacilina/tazobactam en 25 episodios (45,4%), vancomicina en 15 episodios (27,2%), polimixina B en 9 episodios (16,3%), tigeciclina en 8 episodios (14,5%), cefepime en 2 episodios (3,6%), metronidazol en 5 episodios (9,0%). Otros antibióticos empíricos utilizados fueron amikacina en 7 episodios, ertapenem en 2 episodios, linezolid en 1 episodio. (*Gráfico 6*).

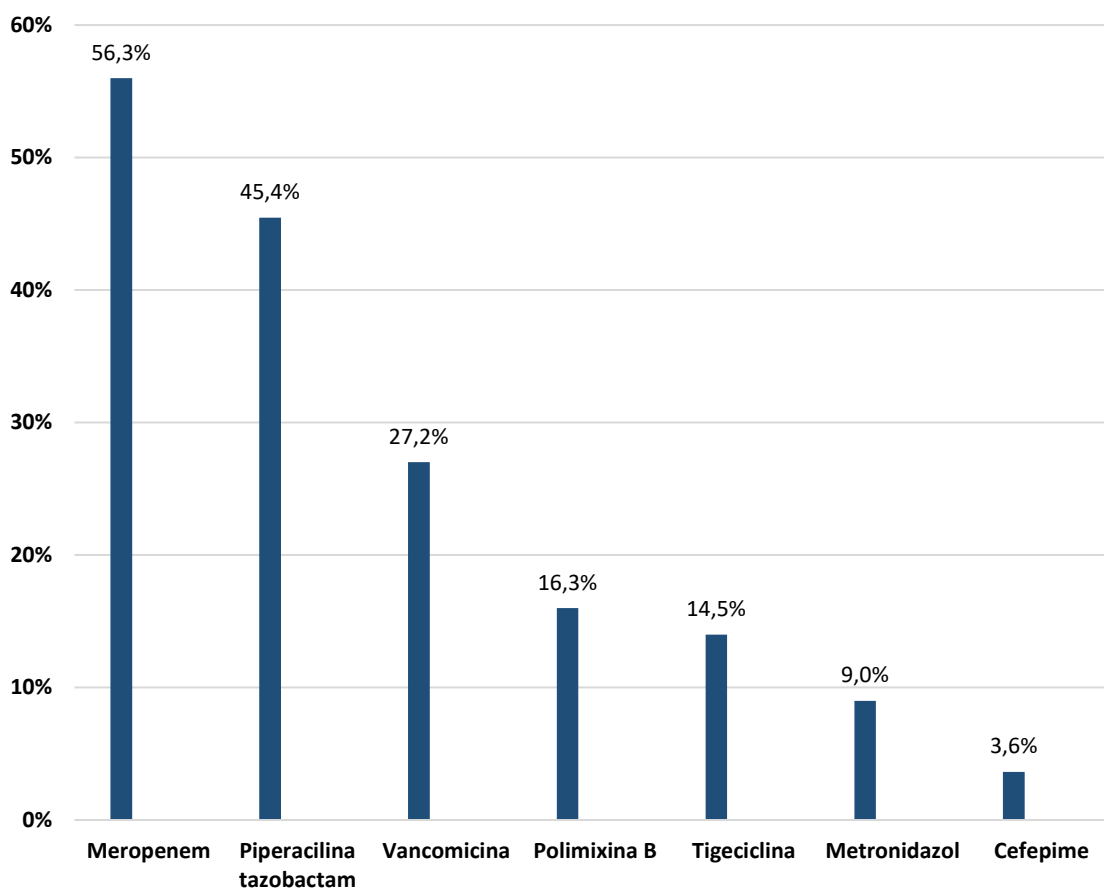


Gráfico 6. Tratamiento antibiótico utilizado inicialmente como terapia empírica en los episodios de neutropenia febril FOSCAL Septiembre 2017 – Marzo 2018

En 5 episodios se utilizó antifúngicos (9,1%). Los antifúngicos utilizados fueron: anfotericina B en 2 episodios, fluconazol en 1 episodio, caspofungina en 1 episodio, voriconazol en 1 episodio. El promedio de duración de la terapia antifungica fue de 10 días, con un mínimo de 7 días y un máximo de 13 días.

En cuanto a tratamiento empírico con antivirales se utilizó aciclovir en 1 episodio. La duración de esta terapia fué de 10 días.

10.6.3. Antibióticos dirigidos según respuesta clínica, resultados de cultivos y antibiogramas:

La duración promedio de la antibiòticoterapia dirigida fue de 10 días. Los fármacos utilizados fueron: meropenem en 21 episodios (38,1%), piperacilina tazobactam en 6 episodios (10,9%), trimetoprim sulfametoxazol en 5 episodios (9,0%), cefepime en 4 episodios (7,2%), vancomicina y metronidazol en 3 episodios respectivamente (5,4%). Otros esquemas utilizados fueron polimixina B en 3 episodios, tigeciclina en 3 episodios, amikacina, ertapenem y ampicilina sulbactam en 2 episodios cada uno, ciprofloxacina y linezolid en 1 episodio respectivamente. En 1 episodio se dió terapia dirigida para TBC con etambutol, cicloserina y moxifloxacino con una duración de 34 dosis.

Respecto a la indicación de antifúngicos en ningún episodio se utilizó terapia dirigida, dentro de los antivirales en un episodio se indicó terapia antiviral con Aciclovir y otro venía recibiendo tratamiento contra virus de hepatitis B crónica previo al episodio de neutropenia febril.

10.7. Mortalidad presentada en los episodios de neutropenia febril:

La mortalidad a los 30 días de seguimiento de los episodios se presentó en un 16,3% que corresponde a un total de 9 pacientes con neutropenia febril. De estos, 7 episodios, correspondieron a causas atribuibles a un proceso infeccioso asociado, en 2 episodios correspondió a causas no infecciosas o progresión de su enfermedad de base.

Se evidenció que los episodios con neutropenia febril profunda se asociaban a una mortalidad mayor por causa infecciosa. ($p=0,003$ prueba exacta de fisher) (**Tabla 12**).

Tabla 12 Mortalidad asociada a severidad de la neutropenia febril: $p=0,003$

Causa de la muerte	Severidad de la neutropenia			Total
	Neutropenia leve	Neutropenia Moderada	Neutropenia Profunda	
Infecciosa	0	0	7	7
No infecciosa	0	2	0	2
Total	0	2	7	9

En cuanto a la asociación del puntaje MASCC con los episodios fallecidos, se evidenció que un episodio tenía un puntaje MASCC de bajo riesgo, mientras que 8 episodios tenían un puntaje MASCC de alto riesgo. ($p= 0.003$) (**Tabla 13**). La mortalidad en los episodios de bajo riesgo correspondió a 3,2% y en los de alto riesgo al 25,0%.

Tabla 13. Puntaje MASCC presentado en los episodios que presentaron muerte durante el seguimiento. ($p = 0,003$)

Puntaje MASCC	Estado al egreso hospitalario o resolución del episodio de neutropenia febril		Total
	Muerto	Vivo	
Mayor o igual a 21	1	30	31
Menor a 21	8	16	24
TOTAL	9	46	55

11. DISCUSIÓN

La neutropenia febril es una emergencia infectológica y supone un desafío en el momento de abordaje y tratamiento. La tendencia actual es establecer parámetros que permitan diseñar estrategias diagnósticas y terapéuticas individualizadas, basadas en la predicción del riesgo teniendo en cuenta las particularidades epidemiológicas de cada centro.

Con el objetivo de conocer las características epidemiológicas propias, desarrollamos este estudio analítico, longitudinal, prospectivo, durante un periodo de recolección de los episodios de 6 meses y un seguimiento por cada episodio de un mes. Los pacientes incluidos tenían diagnóstico de neoplasia hematológica y estaban recibiendo tratamiento con quimioterapia de manera ambulatoria o intrahospitalaria.

Analizamos 55 episodios de neutropenia febril en 40 pacientes. De estos el 50,9% eran hombres y 49,1% eran mujeres. La edad promedio fue de 49 años la cual es mayor a las reportadas en otros estudios a nivel local como el de INC (instituto nacional de cancerología) por Madrid y cols, en los cuales la edad media de los sujetos es de 41.6 años ($DE \pm 16.8$)²⁵. El 30% de los episodios en nuestro estudio eran mayores de 60 años.

La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (44,8%), seguida por diabetes mellitus tipo 2 (34,5%). El 49,0% de los episodios tenían antecedente de neutropenia febril en otra hospitalización. En cuanto al servicio donde se detectaron los episodios, como era de esperarse, la gran mayoría se recolectó a través del servicio de hospitalización de salas de hematología (70,9%). El tiempo de hospitalización promedio de los episodios fue de 39 ± 35 días, éste fue asociado a la neutropenia febril profunda la cual prolonga la duración de estancia hospitalaria. El 40% de los episodios tuvieron una estancia prolongada hospitalaria mayor a 30 días.

La principal neoplasia hematológica diagnosticada fue la Leucemia Linfocítica Aguda con un 36,5%, seguida por la Leucemia Mieloide Aguda con un 27,2%. Estos principales diagnósticos fueron

similares a otras series descritas como el de Muñoz y cols ²⁶ donde la leucemia linfocítica aguda corresponde al diagnóstico hemato-oncológico más frecuente. Los esquemas de quimioterapia más administrados fueron: PETHEMA 7 + 3 (citarabina, idarrubicina) en un 20,0%, 5 azacitidina en un 17,3%, FLAG – IDA (Idarrubicina, Fludarabina, Citarabina) en un 14,6%.

Si bien la neoplasia más diagnosticada fue la leucemia linfoblástica aguda, se evidencia que la quimioterapia más administrada correspondió al esquema PETHEMA 7+3. Dicho esquema de quimioterapia se indica como inducción para los pacientes con leucemia mieloide aguda la cual ocupa el segundo lugar dentro de las neoplasias diagnosticadas y justificaría las frecuencias encontradas. Como era de esperarse el esquema FLAG – IDA el cual es administrado como inducción en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, fue encontrado dentro de los más frecuentemente administrados.

De todos los episodios en los que se administró quimioterapia, el 67,2% desarrollaron neutropenia febril profunda (recuento de neutrófilos menor a 100 μ l) al momento del diagnóstico de neutropenia febril, el 31,0% presentó neutropenia moderada (de 100 a 499 μ l), y en un episodio neutropenia leve (>500 μ l). Estos porcentajes de eventos de neutropenia profunda y moderada son similares reportadas a los estudios nacionales en los cuales la aparición de neutropenia moderada es de 32% y profunda en un 51% ²⁵.

Se conoce que el riesgo de desarrollar neutropenia febril posterior a la quimioterapia se debe al tipo de medicación utilizada, fase del ciclo y la dosis administrada. En nuestro estudio en 43 episodios (78,1%) el riesgo de desarrollar neutropenia febril era mayor al 20% según el tipo de medicamentos utilizado. Como era de esperarse, el riesgo de desarrollar neutropenia febril moderada a severa estuvo asociado significativamente con el tipo de quimioterapia dada. ($p = 0,010$). En los 4 esquemas de quimioterapia más frecuentemente administrados, en el PETHEMA 7 + 3, 8 episodios desarrollaron neutropenia profunda, en el FLAG – IDA se presentaron 7 episodios de neutropenia profunda.

El periodo de tiempo en promedio que encontramos entre inicio de la quimioterapia y el desarrollo de la neutropenia febril fue de 14 días que es lo esperable ya que el nadir de recuento de neutrófilos se produce entre 7 y 14 días postquimioterapia, esto coincide con otras series ^{27,28}. El promedio en días de aparición de la neutropenia febril en el esquema 5- azacitidina fue de 14 días, en el esquema FLAG – IDA fue de 9 días, en el PETHEMA 7+3 fue de 10 días y en el PETHEMA LAL alto riesgo fue de 16 días. ($p = 0,011$).

La duración promedio de los episodios de neutropenia febril en nuestro estudio fue de 11 días (neutropenia febril prolongada). Se conoce que una duración de neutropenia febril mayor a 7 días se asocia a un alto riesgo de complicaciones ¹⁸. La duración promedio de neutropenia febril variaba igualmente según el esquema de quimioterapia. Para el esquema de 5 azacitidina fue de 12 días, para FLAG – IDA de 16 días, para PETHEMA 7 + 3 de 14 días y para PETHEMA LAL alto riesgo de 5 días.

Todos los datos anteriores descritos de nuestra casuística nos permiten deducir que la gran mayoría de los episodios presentaban características de neutropenia febril de alto riesgo posquimioterapia¹¹.

Un dato significativo de nuestro estudio es que el 67,2% de los episodios recibían profilaxis antibiótica. Evidenciamos en el análisis que se siguen las recomendaciones de guías IDSA¹⁶ en subgrupos especiales de pacientes neutropénicos (por ejemplo pacientes que reciben quimioterapia para leucemia, en quienes se prevé duración de la neutropenia mayor a 7 días o cursan con neutropenia profunda). De los episodios que recibían profilaxis antibiótica, 89,0% recibieron profilaxis con aciclovir, 67,2% recibieron trimetropin sulfametoxazol, 52,7% recibieron profilaxis con fluconazol, 34,5% recibieron profilaxis con posaconazol y 5,4% recibían quinolonas. Se vió en nuestra serie un bajo porcentaje de profilaxis con quinolonas la cual puede ser explicada de acuerdo a las recomendaciones nacionales e internacionales de evitar su administración por riesgo de resistencia inducida en *E. coli* que puede estar alrededor del 20% y en *K. pneumoniae*, alrededor del 31% ¹¹. Los tres episodios que recibieron profilaxis con quinolonas correspondieron a neoplasias tipo leucemia aguda la cual es una de las indicaciones de su administración.

En lo referido a estratificación de riesgo a través de la utilización del score MASCC detectamos pacientes de alto riesgo (score MASCC <21) en un 43,76% en comparación a los de bajo riesgo que correspondieron al 56,3% (score MASCC \geq 21). Esto puede ser explicado por distintos motivos; en primer lugar consideramos aquellos episodios de neutropenia febril que se desarrollaron ambulatoriamente (27,3%), los cuáles en general son de bajo riesgo; por otra parte una de las variables consideradas como de alto riesgo por éste score es la presencia de una edad mayor a 60 años que en nuestro estudio fue el 30% de los pacientes. De otras variables tomadas como de alto riesgo por el puntaje MASCC es el antecedente de EPOC y shock al momento de valoración. De los episodios analizados ninguno tenía antecedente de EPOC u otras comorbilidades que atribúan un riesgo alto de complicaciones y solo en 6 episodios se presencié shock (hipotensión establecida en el puntaje MASCC).

El diagnóstico de sepsis se instauró en 48 episodios (87,2%) tomando en cuenta el último consenso de definición de sepsis ²¹. En 10,8% de los episodios se evidenció la presencia de shock. En todos los episodios se calculó el score de SOFA al momento de diagnóstico evidenciándose en promedio un puntaje SOFA de 3, con un mínimo de 2 puntos y un máximo de 9 puntos. Un puntaje de 0 a 6 puntos estima una mortalidad menor al 10%, mientras que un puntaje entre 7 y 9 estima una mortalidad del 15 al 20%²⁴. Igualmente se calculó el SOFA a las 48 horas de diagnóstico de sepsis el cual en promedio fue de 4 puntos con un mínimo 2 puntos y un máximo de 15 puntos. Un puntaje de 15 estima un riesgo de mortalidad mayor al 80% ²⁴. En nuestro estudio la categorización de riesgo basada en la discriminación de éste score mostró que los pacientes de alto riesgo (MASCC <21) presentaban puntuaciones de SOFA al ingreso y a las 48 horas más altos que los episodios de bajo riesgo (MASCC \geq 21). Esta tendencia se vió en el análisis de nuestros datos, aunque no se estableció una diferencia estadísticamente significativa que podría ser explicada por el tamaño de muestra.

En cuanto a los focos clínicos detectados durante el seguimiento, se conoce que frecuentemente puede no detectarse un foco infeccioso en los pacientes neutropenicos febriles, aunque por sus características particulares son tratados como infectados, pudiendo ser la fiebre el único signo de infección ²⁹. En los reportes de varios estudios solo se detecta foco infeccioso en un 30 % ³⁰, sin

embargo, en datos publicados más recientemente si bien el rango es muy variable la detección de foco llega hasta un 70%^{31,25}, en parte explicado por un avance en los métodos diagnósticos tanto por imágenes como de laboratorio. En nuestra serie se evidenció foco clínico durante el seguimiento en un 69,0% (38 episodios), este dato es similar al encontrado en otros estudios a nivel nacional como el reportado por Camilo Madrid y cols¹⁹. Observamos de manera similar a otros trabajos publicados²⁹, que los focos más frecuentemente documentados fueron en orden de frecuencia: : Infección respiratoria baja en 11 episodios (20,0%), Infección de piel y faneras en 8 episodios (14,5%), infección gastrointestinal en 8 episodios (14,5%), Infección de vías urinarias en 6 episodios (11,0%), infección respiratoria alta en 3 episodios (5,4%), infección cardiovascular en 2 episodios (3,6%). De las variables asociadas a desarrollo de procesos infecciosos, se evidenció que la neutropenia profunda se asocia a aparición de infecciones especialmente a nivel respiratorio bajo ($p = 0,035$), no así a otro tipo de foco infeccioso. La identificación de un foco infeccioso modifica el pronóstico de los pacientes con neutropenia febril³².

En todos los casos de neutropenia febril se tomaron hemocultivos tal como lo indican las guías internacionales⁴. El registro de bacteriemia fue del 50,9 %, número mayor al rango entre el 15 al 34% que describen otros estudios de literatura científica en países desarrollados^{33,34}, incluso en el estudio del INC por Ramos y cols se reporta bacteriemia en un 26,5%²⁵. 5 episodios (17,8%) en nuestra casuística correspondieron a una bacteriemia asociada a catéter, 16 episodios (57,1%) a una bacteriemia asociada a lesión de barrera mucosa y 7 episodios (25,1%) a bacteriemia asociada a otro foco infeccioso.

Observamos que en un 41,8% de los episodios tenían vías centrales. Esto se correlacionan a otras series como el estudio de Madrid y cols, y otras donde los pacientes que realizan quimioterapia usualmente tienen colocados catéteres^{35,36,31,19}. De estos accesos venosos centrales, en 6 se evidenciaron signos locales de infección en el sitio de inserción del catéter, esto toma importancia ya que se ha visto que los signos infecciosos en dispositivos intravasculares se asocian a alto riesgo de complicaciones en los pacientes con neutropenia febril¹¹.

En lo referente al aislamiento de microorganismos en hemocultivos, se observó que la totalidad de aislamientos correspondieron a bacterias. Se encontró que el 90% correspondieron a gram negativos y el 10% gram positivos. Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron *Escherichia coli* no mdr en 7 episodios (25,6%), *Klebsiella pneumoniae* no mdr en 3 episodios (10,7%) y *Staphylococcus coagulasa negativo* en 3 episodios (10,7%). Los demás gérmenes reportados correspondieron a gram negativos. Se tomó urocultivos en la totalidad de los casos al día cero, en 45 casos resultaron negativos (81,8%) y positivos en 10 casos (18,2%). Con respecto al aislamiento de gérmenes en urocultivos se encontró: *Escherichia coli* no mdr en 6 episodios, *Enterococcus faecalis* sensible a Ampicilina en 2 episodios, *klebsiella pneumoniae* blee positiva en 1 episodio.

En los 55 episodios, a 40 episodios se les tomó hisopado rectal. De los episodios a los cuales se les tomó hisopado rectal en 22 episodios (55,0%) se documentó aislamiento previo de gérmenes productores de carbapenemasas. Los gérmenes resistentes a carbapenemasas documentados en hisopado rectal fueron: *Klebsiella pneumoniae* en 20 episodios, *Escherichia Coli* en un episodio, *enterobacter cloacae* en un episodio. De estos 22 aislamientos en hisopado rectal, en 11 se presentó bacteriemia por gérmenes diferentes a los aislados en los hisopados. Este hallazgo puede estar relacionado a el tamaño pequeño de la muestra de nuestro estudio.

Llama la atención que el porcentaje de bacilos gramnegativos en nuestro estudio es mucho mayor al referido en otros estudios colombianos y latinoamericanos, adicionalmente la baja frecuencia de aislamiento de *Staphylococcus coagulasa negativo*, a pesar de que un gran porcentaje de los pacientes tenía accesos vasculares.

En las últimas tres décadas, la prevalencia de microorganismos *Gram negativos* disminuyó mientras que aumentó la de *Gram positivos*¹⁸. Esto parece estar en relación con mayor utilización de catéteres venosos centrales, de profilaxis antibiótica con quinolonas, con esquemas de quimioterapia que provocan más mucositis, y con un tratamiento empírico inicial que cubre principalmente gérmenes *Gram negativos*³⁷. No obstante, a pesar de que en nuestra serie la distribución de gérmenes no coincide con la literatura científica a nivel internacional, algunos estudios recientes mostraron un emparejamiento y no un claro predominio de *Gram positivos*³⁷,

incluso hay datos recientes en estudios latinoamericanos donde hay un predominio de gérmenes *gram negativos* sobre *gram positivos*^{26,38,39} (**Tabla 14**). De igual manera se ha visto una tendencia a reaparición de gérmenes gram negativos multidrogoresistentes^{40,41}, sin embargo el ratio de bacterias gram positivas y gram negativas se mantiene 60:40.

Conocer los microorganismos causales implica establecer estrategias para el mejor tratamiento y abordaje, esto toma una gran importancia si revisamos estudios donde se informa que gérmenes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*, se asocian a elevada mortalidad (superior al 50%) de no ser tratadas dentro de las primeras 48 horas⁴².

Tabla 14. Comparación de hallazgos microbiológicos en estudios latinoamericanos			
Estudios latinoamericanos	Aislamiento microbiológico (%)	Bacilos gramnegativos (%)	Cocáceas grampositivas (%)
Nuestro estudio	50	90	10
Madrid et al ¹⁹	51	85	15
Muñoz et al ²⁶	51	59	32
Figuera et al ⁴³	41	48	35
Gaytan et al ⁴⁴	35	52	48
Rabagliati et al ⁴⁵	49	51	41

Por otra parte si bien tuvimos un buen número de casos de neutropenia febril prolongada no hubo aislamiento o infecciones clínicamente documentadas por gérmenes tipo hongos, esto comparado con los estudios del INC donde se reporta aislamientos de hongos en un 5% de todos los aislamientos microbiológicos, de los cuales *Candida spp.* representa el 95%, y los mohos (particularmente, *Aspergillus spp.*) representan un 5%¹¹. Esta baja frecuencia de infecciones fúngicas invasivas podría explicarse por el amplio uso de profilaxis con azoles, incluido posaconazol (34,5%), que además de cubrir levaduras tipo *Candida* también previene infecciones por mohos como *Aspergillus*; y fluconazol (52,7%).

La recomendación actual de terapia antibiótica empírica inicial para pacientes de alto riesgo es utilizar un agente β -lactámico antipseudomona en monoterapia (cefepime, carbapenem o piperacilina/tazobactam) o combinar otros antibióticos en casos seleccionados¹⁶. En nuestra serie el esquema antibiótico inicial utilizado con mayor frecuencia fue meropenem en un 56,3%, piperacilina tazobactam en un 45,4%, vancomicina en un 27,2%. La media de duración de tratamiento antibiótico empírico fue de 5 días. Este patrón de antibióticos más frecuentemente utilizados, al ser comparado con las recomendaciones de la guías internacionales y nacionales¹¹, permite suponer una adaptación de la práctica a las evidencias científicas y últimos consensos¹⁰.

La administración de vancomicina se recomienda en situaciones clínicas específicas. Si bien en nuestra serie se observó una elevada prevalencia de foco infeccioso en piel, en foco respiratorio y algunos pacientes con inestabilidad hemodinámica, que de alguna manera justifican su administración, la utilización de vancomicina impresiona ser adecuada correspondiendo a un esquema posterior a los indicados como primera línea y la cual se reservó para las condiciones de las cuales las guías indica su uso (infección relacionada con catéter, infección de piel o partes blandas, neumonía o inestabilidad hemodinámica¹⁶).

Con respecto a los antifungicos solo se utilizaron como terapia empírica en un 9,1% de los episodios. El fármaco más utilizado fue la anfotericina y solo se utilizó en un episodio voriconazol, fluconazol y caspofungina. En nuestra serie su poca utilización podría explicarse por el bajo índice de demostración microbiológica y/o radiológica de infección fúngica invasiva. Como se comunica en otras series el tratamiento antimicótico se realiza en forma empírica tras la persistencia de la fiebre y la falta de la recuperación de la neutropenia después de 4 a 7 días, con muy bajo índice de demostración de la micosis sistémica¹⁶.

En cuanto a la utilización de antibióticoterapia dirigida, la duración promedio de los esquemas fue de 10 días. Los fármacos utilizados como tratamientos dirigidos fueron: meropenem en 38,1%, piperacilina tazobactam en 10,9%, trimetoprim sulfametoxazol en un 9,0%, cefepime en un 7,2%, vancomicina y metronidazol en un 5,4% respectivamente. Respecto a la indicación de antifungicos en ningún episodio se utilizó terapia alguna. Los antivirales administrados en nuestra serie

correspondieron a un episodio, el cual se indicó como terapia de un herpes facial. El uso de antivirales no se recomienda como terapia empírica salvo demostración de lesiones cutáneas compatibles con herpes simple o varicela zoster o demostración por técnicas de laboratorio, especialmente porque estas lesiones constituyen puerta de entrada para otros gérmenes ¹⁶.

El uso de G-CSF (factores estimulantes de colonias de granulocitos) es un tema controvertido, no está recomendado de forma rutinaria para tratar a pacientes neutropénicos febriles, dado que sólo reduce levemente la duración de la neutropenia y no tiene impacto sobre la mortalidad ni en otros puntos tales como duración de la fiebre, uso de antimicrobianos o la reducción de costos en el manejo del episodio ¹⁸. Podrían estar indicados en pacientes con retraso en la recuperación hematológica y que presenten condiciones que puedan agravar el cuadro clínico. La tendencia actual es su administración en pacientes seleccionados previos a la instalación de la neutropenia febril ^{46,8}. A pesar de esto, en estudios de vigilancia en Estados Unidos se observa una frecuente indicación. Observamos en nuestro estudio una alta utilización de G-CSF, correspondiendo al 56,3 % de los episodios.

Un dato importante en el análisis de nuestros episodios fue la mortalidad, correspondiente a un 16,3% (9 episodios) en un periodo de seguimiento de 30 días por cada episodio. Dependiendo de la serie estudiada, la mortalidad oscila entre 4 y 9% ⁴⁷(una muerte por cada 14 hospitalizaciones). En estudios locales se registra una mortalidad global de 9%²⁵. De los episodios que fallecieron, 7 concernieron a causas atribuibles a un proceso infeccioso asociado y 2 episodios correspondieron a causas no infecciosas. Se evidenció que los episodios con neutropenia febril profunda se asociaban a una mortalidad mayor por causa infecciosa. ($p=0,003$).

En cuanto al análisis de otras variables relacionadas con mortalidad, en los episodios que fallecieron, uno tenía un puntaje MASCC de bajo riesgo, mientras que 8 fallecimientos tenían puntaje de alto riesgo (puntaje MASCC <21) ($p= 0.003$). Estos datos son similares a los revisados en otras series donde se establece que el puntaje MASCC superior a 21 catalogan a pacientes de bajo riesgo con valores predictivos positivos y negativos respectivamente de 91% y 36%. Con este umbral, la sensibilidad y especificidad es de 71% y un 68% respectivamente, para un error de

clasificación del 30%. La mortalidad de los pacientes con neutropenia febril de acuerdo a este índice pronóstico es del 3% si la puntuación es > 21 y de 36% si la puntuación es < 15 ^{1,14}. En nuestro estudio la mortalidad en los episodios de bajo riesgo correspondió a 3,2% y en los de alto riesgo correspondió al 25%.

12. CONCLUSIONES

- Las características demográficas fueron muy similares a las presentadas a otros estudios a nivel nacional.
- La gran mayoría de los episodios presentaban características de neutropenia febril de alto riesgo posquimioterapia.
- En la estratificación de riesgo de estos pacientes se evidenció que el score de MASCC con puntajes de alto riesgo estaba presente en casi su totalidad en los episodios que fallecieron. Adicionalmente analizando el score MASCC y el puntaje SOFA, se evidenció que un puntaje de alto riesgo de MASCC se correlacionaba con puntajes altos en el SOFA al ingreso y a las 48 horas.
- Se observó una identificación alta de focos infecciosos durante el seguimiento. La bacteriemia fue de predominio de gérmenes *Gram negativos*, la mayoría secundaria a lesiones de barrera cuyo germen más frecuentemente encontrado fue la *E. coli*.
- Entre los focos infecciosos más frecuentes se destacan las infecciones respiratorias bajas, piel y faneras, infección gastrointestinal seguida de infección de vías urinarias. Se evidenció que la neutropenia febril profunda se asocia a aparición de infecciones de tipo respiratorio bajo.
- Hubo una mortalidad más alta en comparación a los registros nacionales e internacionales. La mortalidad se asoció a la aparición de neutropenia febril profunda, y a un puntaje MASCC de alto riesgo.
- Los antibióticos administrados como terapia empírica inicialmente en nuestro estudio son similares a los indicados por las guías nacionales e internacionales, la mayoría de los casos se administró meropenem y piperacilina tazobactam. También detectamos una utilización razonable con la vancomicina, y un a baja indicación de administración de antimicóticos.

- Este estudio se realizó con el fin de conocer las características demográficas, microbiológicas, clínicas y con el objetivo de conocer cuál o cuáles enfermedades hematológicas, esquemas citostáticos, características clínicas, hallazgos microbiológicos fueron los que predominaron en la muestra estudiada. Conocer nuestros datos nos permite establecer diferencias con respecto a los otros estudios descritos en la literatura científica (nacional e internacional), que lleve a plantear estrategias dirigidas en el enfoque terapéutico empírico de estos pacientes, como predecir la aparición de neutropenia febril, iniciar un tratamiento y/o profilaxis oportunos y adecuados.
- Como fortaleza, encontramos que por tratarse de un trabajo observacional donde el investigador no controla las intervenciones realizadas en los pacientes, el estudio refleja lo que ocurre en nuestra práctica diaria.

Anexo A. Consentimiento Informado

**Universidad Autónoma de Bucaramanga
Facultad de Medicina**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO
NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES ADULTOS DE UN CENTRO DE
REFERENCIA DE HEMATO-ONCOLOGÍA EN COLOMBIA: UNA DESCRIPCIÓN DE
LOS HALLAZGOS CLÍNICOS Y MICROBIOLÓGICOS.**

CÓDIGO: _____

La facultad de medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, UNAB, en su programa de postgrado en medicina interna está realizando una investigación para caracterizar los pacientes con neutropenia febril posterior a quimioterapia, en la FOSCAL en el periodo comprendido entre el primero de septiembre de 2017 el primero de marzo de 2018.

La investigación consiste en que se seleccionarán pacientes mayores de 18 años, que cumplan con los criterios de inclusión planteados en el presente estudio, a los que se les realizará el registro de los datos provenientes de la historia electrónica de SAP, por parte de un residente de medicina interna, en relación con la quimioterapia administrada y la evolución del paciente posterior a la misma.

Es importante que usted tenga en cuenta que la participación o no participación en dicho estudio no repercutirá en los esquemas terapéuticos convencionales que recibe como paciente durante la quimioterapia y durante su seguimiento posterior. Además tenga en cuenta que no le generará ningún riesgo para su salud y no generará ningún costo adicional.

Durante el tiempo de seguimiento, si usted decide participar en el estudio, deberá responder a la encuesta al iniciar el estudio, la cual será realizada por uno de los miembros del equipo investigador y no requerirá participaciones adicionales.

Teniendo en cuenta lo anterior si usted desea participar en el presente estudio le agradecemos firmar el presente consentimiento junto con un testigo.

Los datos obtenidos de esta investigación ayudarán a tener una mejor información de la salud de nuestros pacientes y podremos orientar mejor nuestros esfuerzos para ofrecer una atención de calidad con fundamento científico a nuestra población.

Cualquier duda o inquietud puede comunicarse con los investigadores el Dr Julio David Silva León y el Dr. Edgar Augusto Bernal García, Residente de medicina interna y médico internista-Infectólogo, ambos del programa de postgrado de medicina interna de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, a la dirección: Cra 20 #158-40 Makadamia, Floridablanca, Teléfono contacto 3176573286.

Si tiene preguntas acerca de sus derechos como participante de una investigación, si no puede resolver sus inquietudes con el medico o personal del estudio, si tiene una queja o si tiene preguntas generales sobre que significa participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con Dr Carlos Paredes Gómez, presidente del comité de ética en investigaciones CEI-FOSCAL, al teléfono 3164907331.

Cordialmente,

Julio David Silva León
MD Residente de Medicina Interna
Investigador Principal

Edgar Augusto Bernal García
MD Internista-Infectólogo
Coinvestigador

FECHA: _____

Acepta el paciente:

Nombre

Firma CC:

Acepta el Familiar:

Nombre

Firma CC:

Testigo:

Nombre

Firma CC:

Anexo B. Formato de Recolección de Datos.

FECHA:		Cedula:		Cuestionario N°	
Edad (años)	Genero 1. Masculino 2. Femenino	Procedencia: 1. Urbano 2. Rural	Días de estancia Hospitalaria: (número de días)		
Servicio: 1. Urgencias 2. Hospitalización General 3. UCI 4. Hospitalización Salas hematología		Estado al egreso hospitalario o resolución de la neutropenia 1. Vivo 2. Muerto	Antecedentes Personales: 1. EPOC 2. Diabetes Mellitus 3. Hipertensión Arterial 4. ERC 5. Falla cardiaca 6. Otras: 7. Ninguno	Antecedente de neutropenia febril: 1. Si 2. No	
Neoplasia: 1. Leucemia mieloide aguda 2. Leucemia mieloide crónica 3. Leucemia linfoide aguda 4. Leucemia linfoide crónica 5. Mieloma múltiple 6. Linfoma Hodgkin 7. Linfoma no Hodgkin 8. Síndrome mielodisplásico 9. Otros: 10. Neoplasia específica:		MASCC: 1. < 21 2. ≥ 21	Riesgo neutropenia Quimioterapia actual 1. Mayor al 20% 2. 10-20% 3. < 10%	Nombre de Quimioterapia Actual	
Ámbito de desarrollo de neutropenia: 1. Ambulatorio 2. Intrahospitalaria		Día de quimioterapia al inicio de neutropenia febril	Severidad de la neutropenia: 1. Profunda (<99) 2. Moderada (100-499) 3. Leve (500-1000)	Duración de la neutropenia en días	
Profilaxis farmacología antimicrobiana 1. TMPSX 2. Quinolonas 3. Fluconazol 4. Aciclovir 5. Posaconazol 6. Otros:	Antibioticoterapia empírica 1. Cefepime 2. Piperacilina tazobactam 3. Meropenem 4. Vancomicina 5. Metronidazol 6. Polimixina B 7. Tigeciclina 8. Otros 9. Ninguno 10. Duración de terapia: _____	Antifungico empírico 1. Fluconazol 2. Caspofungina 3. Anidilofungina 4. Voriconazol 5. Anfotericina B 6. Anfotericina liposomal 7. Otro: 8. Ninguno 9. Duración de terapia: _____	Antiviral Empírico 1. Aciclovir 2. Ganciclovir 3. Oseltamivir 4. Otros 5. Ninguno Duración de terapia: _____		

Antibioticoterapia Dirigida 1. Cefepime 2. Piperacilina tazobactam 3. Meropenem 4. Vancomicina 5. TMP SX 6. Metronidazol 7. Otros: 8. Ninguno 9. Esquema terapéutico: 10. Duración de tratamiento:		Antifungico Dirigido 1. Fluconazol 2. Caspofungina 3. Anadilofungina 4. Voriconazol 5. Anfotericina B 6. Anfotericina liposomal 7. Otros: 8. Ninguno 9. Esquema terapéutico: 10. Duración de tratamiento:		Antiviral Dirigido 1. Aciclovir 2. Ganciclovir 3. Anivirales VHB 4. Otros: 5. Ninguno 6. Esquema terapéutico: 7. Duración de tratamiento:		Antibióticos previos recibidos (último mes) 1. Cefepime 2. Piperacilina tazobactam 3. Meropenem 4. Vancomicina 5. Metronidazol 6. Otros: 7. Esquemas adicionales			
Gérmenes previamente aislados: 1. <i>Staphylococcus aureus</i> metilino sensible (MSSA) 2. <i>Staphylococcus aureus</i> metilino resistente (MRSA) 3. <i>Enterococcus faecium</i> . resistente a Vancomicina 4. <i>Enterococcus faecium</i> . resistente a Vancomicina 5. <i>Enterococcus faecalis</i> resistente a Ampicilina. 6. <i>Enterococcus faecalis</i> sensible a Ampicilina. 7. <i>Enterobacteria</i> no MDR.				8. <i>Enterobacteria</i> productora de betalactamasa de espectro extendido 9. <i>Enterobacteria</i> resistente a carbapenemes 10. <i>Enterobacteria</i> resistente a colistina 11. <i>Enterobacteria</i> panresistente 12. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> no MDR. 13. <i>Pseudomonas</i> resistentes a carbapenemes. 14. <i>Pseudomona</i> resistente a colistina. 15. <i>Otro</i> :					
Aislamiento previo de gérmenes productores de carbapenemasas (en hisopado rectal) 1. Si 2. No		Dispositivo Vascular 1. Si 2. No		Estimulante de colonias de granulocitos 1. Si 2. No		Fiebre 1. Si 2. No		SOFA SCORE:	
SOFA score a las 48 horas		Causa de la muerte 1. Infecciosa 2. No infecciosa		Día del diagnóstico de sepsis en relación a neutropenia febril. 1. < 7 días 2. 7 a 14 días 3. Mayor a 15 días		Hallazgos clínicos de proceso infeccioso en el momento de valoración y durante seguimiento 1. Si 2. no			
Hallazgos clínicos infección documentada SNC 1. Meningitis 2. Encefalitis 3. Absceso cerebral 4. Mielitis 5. Otros:		Hallazgos clínicos infección de tejidos blandos documentada 1. Celulitis 2. Absceso cutáneo 3. Erisipela 4. Región perianal 5. Otros:		Hallazgos clínicos de infección osteoarticular documentada 1. Poliartitis 2. Oligoartritis 3. Osteomielitis 4. Otros:		Hallazgos clínicos de infección de vías urinarias documentada 1. Pielonefritis aguda 2. Infección de vías urinarias bajas 3. Absceso perirenal 4. Prostatitis 5. Otros:			

<p>Hallazgos clínicos de infección respiratoria alta documentada</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sinusitis 2. Faringitis 3. Faringoamigdalitis 4. Otros: 	<p>Hallazgos clínicos de infección respiratoria baja documentada</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bronquitis 2. Traqueobronquitis 3. Neumonía 4. Absceso pulmonar 5. Otros: 	<p>Hallazgos clínicos de infección gastrointestinal documentada</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gastroenteritis 2. Duodenitis 3. Ileitis 4. Colitis 5. Proctitis 6. Colitis neutropenica 7. Otros: 	<p>Hallazgos clínicos de infección cardiovascular documentada</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Flebitis 2. Endocarditis infecciosa 3. Aortitis 4. Aneurisma nicótico 5. Otros:
<p>Hallazgos clínicos de infección del torrente sanguíneo asociado a CVC o DIP</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. no 	<p>Mucositis</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Grado 0 2. Grado 1 3. Grado 2 4. Grado 3 5. Grado 4 6. No presentó mucositis 	<p>Bacteriemia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bacteriemia asociada a lesion de barrera 2. Bacteriemia asociada a CVC 3. Bacteriemia asociada a otro foco infeccioso 4. No presentó bacteremia <p>Germen aislado:</p>	
<p>Cultivos positivos (Germen aislado)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hemocultivo: 2. Cultivo de esputo 3. Urocultivo 4. Coprocultivo 5. LCR 6. Cultivo LBA 7. Cultivo liquido articular 8. Cultivo liquido pleural 9. Otros: 	<p>Microorganismo aislado</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>klebsiella pneumoniae</i> 2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 3. <i>Escherichia Coli</i> 4. Enterobacterias 6. Otros gram negativos 7. <i>Staphylococcus aureus</i> 8. Enterococos 9. Streptococcus 10. <i>Staphylococcus coagulasa negativo</i> 11. <i>Candida albicans</i> 12. <i>Candida no albicans</i> 13. Otros gram negativos 14. Otros gram positivos 15. Otros hongos 		<p>Patogeno Resistente</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Staphylococcus aureus</i> metililino sensible (MSSA) 2. <i>Staphylococcus aureus</i> metililino resistente (MRSA) 3. <i>Enterococcus faecium</i>. resistente a Vancomicina 4. <i>Enterococcus faecium</i>. sensible a Vancomicina 5. <i>Enterococcus faecalis</i> resistente a Ampicilina. 6. <i>Enterococcus faecalis</i> sensible a Ampicilina. 7. <i>Enterobacteria</i> no MDR. 8. <i>Enterobacteria</i> productora de betalactamasa de espectro extendido. 9. <i>Enterobacteria</i> resistente a carbapenemes. 10. <i>Enterobacteria</i> resistente a colistina. 11. <i>Enterobacteria</i> panresistente. 12. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> no MDR. 13. <i>Pseudomonas</i> resistentes a carbapenemes. 14. <i>Pseudomona</i> resistente a colistina.
<p>COMENTARIOS:</p>			

Anexo C. Carta de aprobación del estudio por el comité de ética médica.



FUNDACION OFTALMOLOGICA DE SANTANDER
FOSCAL
NIT 890.205.361-4
Comité de Ética en Investigación CEI-FOSCAL

Floridablanca, 23 de Marzo de 2018

Doctor
Julio David Silva Leon
Investigador Principal

De nuestra consideración:

En Floridablanca, a los 23 días del mes de Marzo de 2018, el CEI FOSCAL se reunió en sesión ordinaria dando cumplimiento a lo dispuesto en el ESTATUTO del Comité de Ética de la Investigación en el "ARTÍCULO 10. CONFORMACION.: que expresa: "El CEI-FOSCAL estará integrado por un grupo multidisciplinario de ocho miembros"; en el "ARTICULO 20". QUÓRUM: Para que exista quórum decisorio se debe cumplir los siguientes criterios: a) Contar con mínimo cinco miembros del comité b) Estar presente, al menos, un miembro no vinculado laboralmente a la FOSCAL. c) Estar presente, al menos, un miembro no experto en el área de investigación clínica. d) Estar presente el Presidente del Comité, o el Vicepresidente. e) Estar presente, al menos, un miembro médico. f) Estar presente, al menos, un miembro no científico. g) Estar presente, al menos, el Representante de la comunidad. e) Las discusiones y deliberaciones de cada sesión se documentarán en el acta de sesión que estará a disposición de los entes regulatorios y auditorías de los patrocinadores. f) Solamente los miembros del CEI-FOSCAL que participen en la revisión y discusión deberán dar su opinión y/o asesoramiento y documentarán su presencia firmando las actas y en el numeral que define el Quórum decisorio cuando se cumplan los siguientes criterios: Contar con mínimo cinco miembros del Comité. Estar presente al menos, un miembro no vinculado laboralmente a la FOSCAL, un miembro no experto en el área biomédica, y un miembro con experiencia en investigación en salud." y en su "ARTÍCULO 21o. MECANISMO DE LAS DECISIONES: Las decisiones del CEI-FOSCAL se tomarán preferencialmente por consenso, y ocasionalmente por mayoría absoluta de votos, requiriéndose en esta situación del voto favorable del experto en investigaciones biomédicas y del representante no vinculado a la FOSCAL, contando con el quórum para sesionar de la mitad más uno de los miembros, para expedir la aprobación de un estudio."

Asistieron los siguientes miembros activos: CARLOS PAREDES GOMEZ Médico Salubrista Presidente del Comité, DAISY ALEJANDRA MENDEZ CLAVIJO Abogada, LUZ MARINA CORSO MORALES Administración de Servicios de Salud y Docencia, SERGIO SERRANO GOMEZ - Médico Epidemiólogo, CLARA INES PRADA FORERO Medico con Especialización en Gerencia en Seguridad Social y Proyectos en Salud, LUZ AMPARO HERNANDEZ DURAN Trabajadora Social -Especialidad en Gestión Humana -Representante de la Comunidad, para desarrollar el orden del día 23 de Marzo de 2018, y procedieron a revisar el **Estudio:** "Neutropenia Febril en pacientes adultos de un centro de referencia de Hemato-Oncología en Colombia: Una descripción de los hallazgos clínicos y Microbiológicos" Investigador Principal Dr. Julio David Silva Leon, UNAB, se desarrolla en la Fundación Oftalmológica de Santander -FOSCAL con la siguiente documentación;

- Estudio

EL CEI-FOSCAL revisada la documentación decide **APROBAR:** **Estudio:** "Neutropenia Febril en pacientes adultos de un centro de referencia de Hemato-Oncología en Colombia: Una descripción de los hallazgos clínicos y Microbiológicos" Investigador Principal Dr. Julio David Silva Leon, UNAB, se desarrolla en la Fundación Oftalmológica de Santander -FOSCAL con la siguiente documentación; Estudio y en consecuencia se registra en Acta No. 09 del 23 Marzo de 2018.

Atentamente,

CARLOS PAREDES GOMEZ
Presidente -CEI-FOSCAL

Calle 158 No. 20-95 Cañaveral Teléfono (7)6797979 Ext: 6237 correo electrónico comite.etica.foscal@gmail.com
Floridablanca Santander.

13. BIBLIOGRAFIA

1. Gayol M, Font A, Casas I, Estrada O, Domínguez M BPU de la escala de M en el tratamiento de neutropenia febril inducida por quimioterapia en pacientes con neoplasia sólida. *MC (Barc)*. 2009; 133 (8): 296-299. No Title.
2. Naurois J, Novitzky I, Gill MJ, Marti F, Cullen M, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2010; 20 (4); 166-169.
3. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *Emerg Med Clin North Am*. 2014;32(3):549-561. doi:10.1016/j.emc.2014.04.002.
4. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52(4):e56–93.
5. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328–40.
6. Carrato A, Guillen-Ponce C, Grande E. Neutropenia inducida por fármacos antineoplásicos: utilización de los factores estimulantes de colonias de granulocitos. *Farm Hosp*. 2010; 34: 8 – 11.
7. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J, Mullen C. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agent in Neutropenic patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 5.

8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth Factors. Version 1.2017 - April 28,2017.
9. Apro M.S, Bohlius J, Cameron D.A, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, Lyman G. 2010 update of ECRTG guidelines for the use granulocytes-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with l.
10. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *Emerg Med Clin N Am* 2014; 32: 549-561.
11. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. *Sist Gen Segur Soc en Salud Colomb Complet Para uso Prof la salud 2013 - Versión.*
12. Bonilla D, Cuevo S, Gómez JC. Utilidad de la procalcitonina en pacientes adultos con neoplasias hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia. Estado del arte. *Infectio*.2012; 16 (4): 223-229.
13. Maldonado S, Bermúdez L, Gómez J, Castillo J, Sánchez R, Ballesteros M. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril pos quimiot.
14. Klastersky J. Raftopoulos H, Rapoport B. The MASCC Neutropenia, Infection and Myelosuppression Study Group evaluates recent new concepts for the use of granulocyte colony-stimulating factors for the prevention of febrile neutropenia. *Support Care Cáncer*. .
15. Naurois J, Novitzky I, Gill MJ, Marti F, Cullen M RF. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. *Ann Oncol* 2010; 20 (4); 166-169.

16. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J MC. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agent in Neutropenic patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (4)56-93.
17. Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz, Michael J. Boeckh, James I. Ito, Craig A. Mullen IIR, Kenneth V. Rolston, Jo-Anne H. Young and JRW. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America.
18. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, Boeckh M, Ito J MC. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agent in Neutropenic patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*.
19. Madrid C, Diaz L, Combariza J, Galvez K, Olaya V, Ramírez I, Donado J. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un periodo de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Rev Chilena Infectol* 2013; .
20. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB C et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 268–281.
21. Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD F, Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD P, Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD Ms, Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD M. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-810 doi:101001/jama20160287.

22. Leonard A. Mermel, Michael Allon, Emilio Bouza, Donald E. Craven, Patricia Flynn NPO, Issam I. Raad, Bart J. A. Rijnders, Robert J. Sherertz and DKW. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America.
23. CDC. No Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection). https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf.
24. Sakr¹ Y, Lobo² SM, Moreno³ RP, et al. Patterns and early evolution of organ failure in the intensive care unit and their relation to outcome. *J Crit Care* 2012; 16R222.
25. Ramos P, , Ricardo Sánchez, Óscar Gamboa AFC. Factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes con cáncer y neutropenia febril. *Rev Colomb Hematol y Oncol*.
26. Muñoz Maya O G, Rodelo Vélez A M, Carvajal J J, González J M, Jaimes Barragán F A. Características clínicas y microbiológicas de los pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas. *Iatreia*. 2008; 21(1): S9.
27. Wilson-Royalty M, Lawless G, Palmer C B. Predictors for chemotherapy-related severe or febrile neutropenia: a review of the clinical literature. *Oncol Pharm Pr* 2002; 7 141–147.
28. McKenzie H, Hayes L, White K et al. Chemotherapy outpatients' unplanned presentations to hospital: a retrospective study. *Support Care Cancer* 2011; 19963.
29. Viscoli C, Varnier O MM. Infections in Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clin Infect Dis* 2005; 40(s4) S240-5.

30. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999;341893–900.
31. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 Suppl 1 S51-9.
32. Gómez-Roca C, Rivero M, Krupitzki H, Novillo A, Lapadula MM, et al. Factores de mal pronóstico en pacientes internados con neutropenia al inicio del episodio febril. *Medicina (B. Aires)*. 2006;66(5):385-391.
33. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30 Suppl 1 S51-9.
34. Persson L, Engervall P, Magnuson A, Vikerfors T, Soderquist B, Hansson LO TU. Use of inflammatory markers for early detection of bacteraemia in patients with febrile neutropenia. *Scand J Infect Dis* 2004;36(5)365-71.
35. Diego Andrés Bonilla , Sonia Isabel Cuervo JCG. Usefulness of procalcitonin in the management of adult patients with hematological malignancies with fever and chemotherapy-induced neutropenia. State of the art. *State art Elsevier* 2013.
36. P Ramos, R Sánchez, ÓGamboa C. Prognostic factors associated with mortality in patients with cancer and febrile neutropenia. *diciembre 2012 vol 1 - núm4*.
37. Viscoli C por el EORTC. Management of infection in cancer patients. studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer* 2002;38 Supl 482-7.
38. Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel L J, Fuentes-Allen J L. Microbiological findings in febrile neutropenia. *ArchMed Res* 2000; 31 (4): 388-92.

39. Bardossy A, Petiti H, Safar N, Zlocowsk J, Zárate A. Neutropenia febril: agentes etiológicos y respuesta a antibiótico terapia empírica en el Hospital Privado S.A. Centro Médico de Córdoba durante 2006-2007. *Exp Médica* 2011; 29 (3): 5-15.
40. Gudiol C, Bodro M, Simonetti A, Tubau F, González-Barca E, Cisnal M, Domingo-Domenech E, Jiménez L C. Changing aetiology, clinical features, antimicrobial resistance, and outcomes of bloodstream infection in neutropenic cancer patients. *Clin Microbiol Infect* 2013 May;19(5)474-9 Epub 2012 Apr 24.
41. Treçarichi EM TM. Antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria in febrile neutropenic patients with cancer: current epidemiology and clinical impact. *Curr Opin Infect Dis* 2014 Apr;27(2)200-10.
42. Garzón J. Uso de antibióticos en neutropenia febril inducida por quimioterapia. *Rev Colomb Hematol y Oncol*.
43. Figuera Esparza M, Carballo M, Silva M, Figueredo A, Avilán J. Microbiological isolates in patients with febrile neutropenia and hematological neoplasias. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19 (3): 247-51.
44. Gaytán-Martínez J, Avila-Morán M, Mata-Marín J A, Mateos-García E, Fuentes-Allen J L, Vela-Ojeda J, et al. Prevalence of bacterial infections and patterns of bacterial susceptibility among patients.
45. Rabagliati-B R, Fuentes-L G, Orellana-U E, Oporto-C J, Domínguez-M I, Benítez-G R, et al. Etiology of febrile neutropenia episodes among cancer patients from Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Rev.*

46. Renner, S Milazzo, JP Liu, M Zwahlen JB. Factores estimulantes de colonias como profilaxis primaria para la prevención de la neutropenia febril inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de 2012. *cochrane*.

47. Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, Canteras M et al. Prognostic evaluation of febrile neutropaenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer* 2011;105612-617.