

	UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA GESTIÓN DE BIBLIOTECAS				 SC 7284-1 SA-CERNE 987528 OS-CER 987555		
CÓDIGO	AP-BIB-FO-06	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	1 de 1

Neiva, 27 de septiembre del 2023

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

El (Los) suscrito(s): Arlid Meneses Torres, con C.C. No. 1.110.537.759, Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado titulado: “Caracterización de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo” presentado y aprobado en el año 2022 como requisito para optar al título de Medico general.

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales “open access” y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de 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.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, “Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores”, los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

EL AUTOR/ESTUDIANTE:

Firma:  _____

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

	UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA GESTIÓN DE BIBLIOTECAS					   	
	DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO						
CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	1 de 4

TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Caracterización de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Meneses Torres	Arlid

Director y codirector tesis:

Primero y segundo apellido	Primero y segundo nombre

Asesor (es):

Primero y segundo apellido	Primero y segundo nombre
Giraldo Bahamón	German
Alarcón Gil	Clara Eugenia
Astaiza Arias	Gilberto Mauricio

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: Medico general

FACULTAD: Salud

PROGRAMA O POSGRADO: Medicina

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2023 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 89

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general___
Grabados___ Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___
Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas o Cuadros X

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

	UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA GESTIÓN DE BIBLIOTECAS						
	DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO					PÁGINA 2 de 4	
CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014		

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

PREMIO O DISTINCIÓN *(En caso de ser LAUREADAS o Meritoria):*

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

Español

Neutropenia febril

Neoplasia hematológica

Quimioterapia

Tratamiento empírico

Microbiología

Inglés

Febrile neutropenia

Hematologic malignancy

Chemotherapy

Empirical therapy

Microbiology

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Introducción: La neutropenia febril es una complicación de los pacientes con neoplasias hematológicas en quimioterapia. Causa una alta morbilidad y mortalidad. La caracterización de los episodios de neutropenia febril permite guiar el manejo terapéutico según la epidemiología local.

Objetivo: Establecer las características clínicas, hallazgos microbiológicos, manejo terapéutico y desenlaces de los episodios de neutropenia febril en los pacientes adultos con neoplasia hematológica postquimioterapia en el servicio de hospitalización oncológica del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el periodo comprendido entre julio a diciembre del 2021.

Metodología: Se realizó un estudio observacional de tipo descriptivo, retrospectivo transversal de serie de casos. Se revisaron historias clínicas de los pacientes con neoplasia hematológica en quimioterapia y episodio de neutropenia febril. Se realizaron análisis univariados y bivariados. Se tuvo aval del comité de bioética del hospital.

Resultados: Se obtuvo un registro de 37 episodios de neutropenia febril. La mediana de edad de 34 años (26 - 48), la relación hombre:mujer fue 1:1, las neoplasias hematológicas



más frecuentes fueron leucemias agudas, se documentó un foco de infección en 70,27 % de los episodios, el principal sitio de aislamiento fue en sangre. Las principales bacterias fueron *Klebsiella pneumoniae* (45,7%) y *Pseudomona aeruginosa* (14,2%). Amikacina y meropenem fueron los principales antibióticos empíricos prescritos. El 46,7% de los aislamientos microbiológicos presentaban algún mecanismo de resistencia antimicrobiana. La mortalidad fue del 8,1%.

Conclusión: Se observó una identificación alta de focos infecciosos, siendo las bacteriemias el principal foco infeccioso donde hay un predominio de gérmenes gram negativos.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Introduction: Febrile neutropenia is a complication in patients with hematologic malignancies receiving chemotherapy. It causes high morbidity and mortality. The characterization of episodes of febrile neutropenia allows therapeutic management to be guided according to local epidemiological conditions.

Objective: To establish the clinical characteristics, microbiological findings, therapeutic management, and outcomes of episodes of febrile neutropenia in adult patients with hematological neoplasia secondary to chemotherapy in the oncology hospitalization service of the Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo during the period covered between July to December 2021.

Materials and methods: A descriptive, retrospective, cross-sectional observational study of a series of cases was carried out. A review of the medical records was carried out, where the episodes of febrile neutropenia were recorded in patients with hematological neoplasia. Univariate and bivariate analyzes were performed. Endorsement was obtained from the bioethics committee of the Hospital.

Results: 37 episodes of febrile neutropenia was obtained. The median age was 34 years (26 - 48), the male-female ratio was 1:1, the most frequent hematological neoplasm diagnoses were acute leukemia, a source of infection was documented in 70.27% of the episodes, the main site of isolation was blood, the main bacteria were *Klebsiella pneumoniae* (45.7%) and *Pseudomonas aeruginosa* (14.2%). Amikacin and meropenem were the main empirical antibiotics prescribed. 46.7% of the microbiological isolates presented some mechanism of antimicrobial resistance. The mortality was 8.1% of the cases.

Conclusion: A high identification of infectious foci was observed, with bacteremia being the main infectious focus where there is a predominance of gram-negative germs

	UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA					   	
	GESTIÓN DE BIBLIOTECAS						
DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO							
CÓDIGO	AP-BIB-FO-07	VERSIÓN	1	VIGENCIA	2014	PÁGINA	4 de 4

APROBACIÓN DE LA TESIS

Nombre presidente Jurado: Gilberto Mauricio Astaiza Arias

Firma:



Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.

**Caracterización De Episodios De Neutropenia Febril En Pacientes Adultos Con Neoplasia
Hematológica En El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo**

Arlid Meneses Torres (20172164005)

Universidad Surcolombiana
Facultad De Salud
Programa De Medicina
Neiva-Huila
2023

Caracterización De Episodios De Neutropenia Febril En Pacientes Adultos Con Neoplasia Hematológica En El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo

Arlid Meneses Torres (20172164005)

Asesor Clínico:

German Giraldo Bahamón.

Médico Especialista En Medicina Interna

Asesor Clínico:

Clara Eugenia Alarcón Gil.

Médica Especialista En Hematología Y Hemoterapia

Asesor Metodológico:

Gilberto M Astaiza A.

Médico Especialista en Epidemiología; Mgs; Phd.

Universidad Surcolombiana

Facultad De Salud

Programa De Medicina

Neiva-Huila

2023

Nota de Aceptación

Aprobado



Gilberto M. Astaiza Arias
Jurado

Neiva, 17 de abril del 2022

Dedicatoria

Deseo dedicar este proyecto a mis padres y mi hermana, quienes creyeron y me apoyaron incondicionalmente durante todo el proceso.

Arlid Meneses Torres

Agradecimientos

El autor agradece de manera especial

A Dios

A la Dra. Clara Alarcón y el Dr German Giraldo, por sus valiosos aportes para el inicio de esta investigación, el gusto por un trabajo bien realizado y el amor a sus pacientes.

Al Dr. Gilberto Mauricio Astaiza Arias, quien con su conocimiento guío este trabajo.

Al personal de atención en salud, administrativo y directivo del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, por su amable y oportuna colaboración y,

Finalmente, a los pacientes quienes desde su anonimato son el fundamento de este trabajo.

Contenido

1.	Antecedentes	12
2.	Planteamiento Del Problema.....	18
3.	Justificación	22
4.	Objetivos	24
5.	Marco Teórico.....	25
5.1	Definición De Neutropenia Febril.....	25
5.2	Mecanismo Fisiopatológico De La Neutropenia Febril	25
5.3	Etiología de la Neutropenia Febril en Pacientes Con Neoplasia Hematológica .	27
5.4	Factores de Riesgo	31
5.5	Estratificación Del Riesgo de la Neutropenia Febril.....	34
5.6	Abordaje Diagnostico Del Paciente Con Neutropenia Febril	36
5.7	Manejo de la Neutropenia Febril en Paciente Con Neoplasia Hematológica	38
5.8	Profilaxis Antibacteriana y Antifúngica.....	41
6.	Hipótesis	42
7.	Operacionalización de variables	43
8.	Diseño Metodológico.....	47
8.1	Tipo de Estudio	47
8.2	Ubicación Del Estudio	47
8.3	Población, Muestra y Muestreo.....	48
8.4	Técnica de Recolección de Datos.....	49
8.5	Procedimiento de Recolección de Datos	49
8.6	Instrumento de Medición	51
8.7	Plan de Tabulación y Análisis Estadístico	51
8.8	Consideraciones Éticas.....	52
9.	Resultados	56
10.	Discusión.....	65
11.	Conclusiones.....	75
	Bibliografía	77
	Anexos	85

Lista de Tablas

Tabla 1. Microbiología de episodios de neutropenia febril pos-quimioterapia en pacientes con neoplasia hematológica en Colombia.	30
Tabla 2. Operacionalización de variables	43
Tabla 3. Variables para cruzar en el análisis bivariado.	51
Tabla 4. Características de los pacientes con neutropenia febril	57
Tabla 5. Número de comorbilidades por paciente y episodio de neutropenia febril	58
Tabla 6. Comorbilidades más frecuentes	59
Tabla 7. Quimioterapia administrada previa al episodio de neutropenia febril	60
Tabla 8. Focos de infección documentados	60
Tabla 9. Microorganismos identificados en pacientes con episodios de neutropenia febril	61
Tabla 10. Antibióticos empleados para el manejo empírico de la neutropenia febril	62
Tabla 11. Resultados cruce de variables en el análisis bivariado.	63

Lista de Anexos

Anexo A. Instrumento de Medición.....	86
Anexo B. Acta de Aprobación de Comité de Bioética	88

Resumen

La neutropenia febril es una complicación de los pacientes con neoplasias hematológicas en quimioterapia. Causa una alta morbimortalidad. La caracterización de los episodios de neutropenia febril permite guiar el manejo terapéutico según la epidemiología local. El presente trabajo tuvo como objetivo establecer las características clínicas, hallazgos microbiológicos, manejo terapéutico y desenlaces de los episodios de neutropenia febril en los pacientes adultos con neoplasia hematológica postquimioterapia en el servicio de hospitalización oncológica del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante el periodo comprendido entre julio a diciembre del 2021. Se realizó un estudio observacional de tipo descriptivo, retrospectivo transversal de serie de casos. Se revisaron historias clínicas de los pacientes con neoplasia hematológica en quimioterapia y episodio de neutropenia febril. Se realizaron análisis univariados y bivariados. Se tuvo aval del comité de bioética del hospital. Se obtuvo un registro de 37 episodios de neutropenia febril. La mediana de edad de 34 años (26 - 48), la relación hombre:mujer fue 1:1, las neoplasias hematológicas más frecuentes fueron leucemias agudas, se documentó un foco de infección en 70,27 % de los episodios, el principal sitio de aislamiento fue en sangre. Las principales bacterias fueron *Klebsiella pneumoniae* (45,7%) y *Pseudomonas aeruginosa* (14,2%). Amikacina y meropenem fueron los principales antibióticos empíricos prescritos. El 46,7% de los aislamientos microbiológicos presentaban algún mecanismo de resistencia antimicrobiana. La mortalidad fue del 8,1%. En conclusión se observó una identificación alta de focos infecciosos, siendo las bacteriemias el principal foco infeccioso donde hay un predominio de gérmenes gram negativos.

Palabras claves: Neutropenia febril, Neoplasia hematológica, Quimioterapia, Tratamiento empírico, Microbiología

Abstract

Febrile neutropenia is a complication in patients with hematologic malignancies receiving chemotherapy. It causes high morbidity and mortality. The characterization of episodes of febrile neutropenia allows therapeutic management to be guided according to local epidemiological conditions. Objective: To establish the clinical characteristics, microbiological findings, therapeutic management, and outcomes of episodes of febrile neutropenia in adult patients with hematological neoplasia secondary to chemotherapy in the oncology hospitalization service of the Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo during the period covered. between July to December 2021. Materials and methods: A descriptive, retrospective, cross-sectional observational study of a series of cases was carried out. A review of the medical records was carried out, where the episodes of febrile neutropenia were recorded in patients with hematological neoplasia. Univariate and bivariate analyzes were performed. Endorsement was obtained from the bioethics committee of the Hospital. 37 episodes of febrile neutropenia was obtained. The median age was 34 years (26 - 48), the male-female ratio was 1:1, the most frequent hematological neoplasm diagnoses were acute leukemia, a source of infection was documented in 70.27% of the episodes, the main site of isolation was blood, the main bacteria were *Klebsiella pneumoniae* (45.7%) and *Pseudomonas aeruginosa* (14.2%). Amikacin and meropenem were the main empirical antibiotics prescribed. 46.7% of the microbiological isolates presented some mechanism of antimicrobial resistance. The mortality was 8.1% of the cases. Conclusion: A high identification of infectious foci was observed, with bacteremia being the main infectious focus where there is a predominance of gram-negative germs

Palabras claves: Febrile neutropenia, Hematologic malignancy, Chemotherapy, Empirical therapy, Microbiology

Introducción

Aunque los pacientes con alguna neoplasia hematológica se ven sometidos a múltiples complicaciones, tanto por su enfermedad como por el tratamiento, la neutropenia febril es una de las complicaciones secundarias más frecuentes y complejas de los pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora. Se estima que más del 80% de los pacientes con enfermedad hematológica maligna desarrolla neutropenia y fiebre en algún momento de su enfermedad, lo cual es causa del 25 al 30% de morbilidad y hasta un 10% de mortalidad, aumento en el uso de recursos sanitarios, mayor número de días de hospitalización y retraso o reducción de dosis de quimioterapia (Kuderer et al., 2006a; Lathia et al., 2010; Lyman et al., 2010).

En los últimos 50 años se han establecido enfoques algorítmicos para la fiebre y la neutropenia, la profilaxis, el diagnóstico y el tratamiento de infecciones en pacientes con neutropenia febril, guiados y modificados por la evidencia clínica y la experiencia a lo largo del tiempo (Cuervo-Maldonado et al., 2014; Escrihuela-Vidal et al., 2019; Freifeld et al., 2011; Klastersky et al., 2016; Zimmer & Freifeld, 2019). Sin embargo, para la aplicación clínica de estos enfoques es necesario conocer la microbiología local, ya que la epidemiología podría ser diferente en los distintos centros médicos.

En este sentido, en el presente trabajo se realizó una descripción de las características clínicas, hallazgos microbiológicos, manejo terapéutico y desenlaces de los episodios de neutropenia febril en los pacientes adultos con neoplasia hematológica secundario a la quimioterapia en el servicio de hospitalización oncológica del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP) durante el periodo comprendido entre el 01 julio de 2021 a 31 diciembre de 2021.

1. Antecedentes

La neutropenia febril secundario a quimioterapia es considerada una urgencia en infectología y oncología, donde el tratamiento inicial define el pronóstico del paciente. El manejo apropiado implica contar con definiciones precisas y consensuadas: un protocolo de manejo propio de cada institución, con procesos definidos y eficientes que aseguren que el paciente va a ser reconocido precozmente, estudiado en forma apropiada; y un tratamiento inicial que va a ser iniciado rápidamente, idealmente entre los 30- 60 minutos de identificada la situación (Cuervo-Maldonado et al., 2014; Freifeld et al., 2011; Klastersky et al., 2016). La selección de la terapia empírica para los pacientes con neutropenia febril suele apoyarse en las guías internacionales y en los patrones de resistencia a antibióticos locales. Es así como, han sido múltiples los estudios realizados que buscan conocer las características clínicas y patológicas de los pacientes, el perfil epidemiológico de las infecciones asociadas a la neutropenia febril y el manejo empírico empleado.

La etiología infecciosa de los episodios de neutropenia febril ha sido de gran interés y seguimiento por la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la Sociedad Europea de Oncología médica (ESMO). Estos gremios han determinado que en las últimas décadas se ha presentado un cambio en el espectro epidemiológico de las infecciones asociadas a neutropenia febril. En la década de los 60's predominaban las bacterias gram negativas, mientras que en los años 80's se aislaron más frecuentemente bacterias gram positivas asociado al uso de catéter venoso de plástico. Actualmente, la mayoría de los centros reportan bacteriemias gram positivas y gram negativas en el 50% de los pacientes con neutropenia febril, aunque los centros que no usan profilaxis con fluoroquinolonas reportan un predominio de bacterias gramnegativas (Freifeld et al., 2011; Klastersky et al., 2016).

Así mismo se reporta un aumento de cepas resistentes a los antimicrobianos, como la β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) entre las especies de *Klebsiella* y las cepas de *Escherichia coli*, producción de carbapenemasas en especies de *Klebsiella* y *Pseudomona aeruginosa*, enterococos resistentes a la vancomicina (VRE) y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) (Freifeld et al., 2011; Klastersky et al., 2016). Según la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica más del 50% de las cepas de *E. coli*, *P. aeruginosa* y *K pneumoniae* aisladas de pacientes neutropénicos son resistentes a cefalosporinas, fluoroquinolonas y aminoglucósidos, y la resistencia a los carbapenémicos va en aumento estando presentes hasta un 50% de las enterobacterias en algunos países europeos (Escrihuela-Vidal et al., 2019). Respecto a las infecciones fungicas se ha informado principalmente especies de levaduras como *Candida*, especialmente cepas resistentes al fluconazol (*Candida krusei* y *Candida glabrata*), mohos como *Aspergillus* (Freifeld et al., 2011; Klastersky et al., 2016).

La selección del antibiótico empírico para los pacientes con neutropenia febril secundario a quimioterapia suele apoyarse en guías internacionales, características clínicas de los pacientes y en los patrones de resistencia a antibióticos locales. En este sentido, González-Leal y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo de la resistencia a los antibióticos aceptados en la guía clínica internacional de la IDSA como tratamiento inicial de pacientes con neutropenia febril en Hospital San José Tec de Monterrey/México (González et al., 2013). Se reportaron 40 episodios de neutropenia febril en 26 pacientes con una mediana de aparición de 9 (4 - 90) días post-quimioterapia y de 8 (1 - 54) días de hospitalización. Se encontró que 100% de las cepas de *E. coli* fueron resistentes a las quinolonas y el 38% de las cepas de *E. coli* y *P. aeruginosa* eran productoras de BLEE. Es así como, a pesar de que la cohorte investigada fue pequeña los autores consideraron que las recomendaciones de las guías clínicas internacionales no parecen ser

apropiadas para la población de pacientes que maneja la institución. Por tanto, se resalta son necesarios estudios, tanto a nivel nacional y local, que buscan determinar la epidemiología de las infecciones en pacientes con neutropenia febril con el fin de evaluar la pertinencia de las recomendaciones de las guías internacionales.

En Colombia, el Instituto Nacional de cancerología publicó la “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 posquimioterapia de alto riesgo” en el año 2013 (Cuervo-Maldonado et al., 2014). Su ejecución fue motivada por la poca información sobre el comportamiento microbiológico de los pacientes con malignidades hematológicas y neutropenia febril posquimioterapia en Colombia. Esta guía da recomendaciones de diagnóstico y manejo para el medio colombiano basadas en la evidencia disponible hasta la fecha y la experiencia microbiológica que se tiene al respecto en el INC. No obstante, también hacen énfasis que sus recomendaciones deben ser aplicadas de acuerdo con las características epidemiológicas locales y con individualización de cada paciente de acuerdo con su contexto clínico.

Posterior a la publicación de la guía de práctica clínica del INC, en Colombia se han informado 8 estudios que buscan realizar una caracterización clínica y de hallazgos microbiológicos de los episodios de neutropenia febril secundario a quimioterapia. Estos estudios se han realizado en instituciones médicas de Bogotá (Córtes et al., 2013; Garzón et al., 2019), Medellín (García-Rueda et al., 2020; Madrid et al., 2013), Montería (Lobatón et al., 2020), Cartagena (Borré Naranjo et al., 2021) y eje cafetero (Cataño-Toro et al., 2020). A partir de estos se ha comenzado a tener conocimiento de las características clínicas y microbiológicas los episodios neutropenia febril en pacientes en Colombia. Dentro de estas características se destaca

que los episodios se presenta principalmente una relación por sexo de 1:1. Las principales neoplasias hematológicas asociadas a la neutropenia febril son la leucemia linfocítica aguda seguida por leucemia mieloide, así como a esquemas de quimioterapia de alta intensidad como 7x 3 e HIPER-CVD, similar a lo reportado en cohortes de estudios latinoamericanos (Rabagliati B et al., 2009; Rabagliati et al., 2014). Los accesos vasculares más comunes fueron catéter central de inserción periférica PICC, catéter venoso central y catéter con reservorio subcutáneo.

Si bien, solo un estudio informa que el número de días desde la última quimioterapia hasta el inicio de la neutropenia es promedio 9 días (Rango 3 – 33 días) (García-Rueda et al., 2020), este dato es discutible ya que los pacientes pueden presentar episodios de neutropenia febril durante la instauración del esquema quimioterapéutico y no al finalizar dicho esquema. En este sentido, es preferible considerar el número de días desde el comienzo de la quimioterapia hasta la presentación de la neutropenia febril. Por otra parte, con respecto al promedio de duración de la neutropenia febril es de 8 días (Rango 2 – 42 días), sin embargo en los diferentes estudios no se hace precisión sobre la duración de la neutropenia febril en aquellos pacientes que presentan neutropenia previa al inicio de la quimioterapia (Córtes et al., 2013; Lobatón et al., 2020; Madrid et al., 2013).

En relación con la etiología de los episodios de neutropenia febril entre el 55 – 70% de los episodios es posible determinar un foco infeccioso, de los cuales los sitios de aislamiento más frecuentes fueron en sangre, pulmonar, gastrointestinal y tracto urinario. En relación con los agentes microbianos las bacterias predominan sobre los hongos y parásitos (Arroyave-Peña et al., 2019; Borré Naranjo et al., 2021; Cataño-Toro et al., 2020; Córtes et al., 2013; García-Rueda et al., 2020; Garzón et al., 2019; Lobatón et al., 2020; Madrid et al., 2013). Las principales bacterias son gram negativas, tales como *K. pneumoniae*, *E. coli* y *P. aeruginosa*; mientras que

S. aureus ha sido la principal especie gram positivas aislada. Respecto a la etiología fúngica las más frecuentes son *Candida spp.* Un solo estudio ha reportado una etiología parasitaria como causa de la neutropenia febril y ninguno ha informado alguna etiología viral (Córtes et al., 2013). El porcentaje de infección polimicrobiana en promedio es entre el 12 - 22%. En estos estudios no se reporta el porcentaje de infecciones en pacientes que durante el tratamiento quimioterapéutico se encontraban en habitaciones unipersonales o habitaciones compartidas, pudiendo esta última ser un factor de riesgo para el desarrollo de procesos infecciosos.

Los antibióticos más utilizados a nivel nacional corresponden a los señalados en las guías internacionales: Cefepime y Piperacilina Tazobactam, seguido de meropenen, vancomicina y amikacina (Cataño-Toro et al., 2020; García-Rueda et al., 2020; Madrid et al., 2013), donde la duración promedio de antibioticoterapia empírica es de 11 – 12 días y el cambio de la terapia inicia debido a la resistencia antibacteriana es del 21% (Madrid et al., 2013). Es así como, al igual que se ha reportado a nivel internacional, la resistencia a la terapia antibacteriana es un problema creciente a nivel nacional. Respecto a los bacilos gram negativos cerca entre el 7 - 40% de los bacilos son productores de BLEE y hasta el 9% son productores de carbapenemasas; mientras que en bacilos gram positivos cerca del 25% de los *S. aureus* son MRSA en ausencia de profilaxis antibiótica con quinolonas y hasta del 66% con el uso de quinolonas como profilaxis (Cataño-Toro et al., 2020; Córtes et al., 2013; García-Rueda et al., 2020; Garzón et al., 2019; Madrid et al., 2013).

La mortalidad relacionada con los episodios de neutropenia febril se encuentra entre el 7 - 17% (Cataño-Toro et al., 2020; Córtes et al., 2013; García-Rueda et al., 2020; Garzón et al., 2019; Lobatón et al., 2020; Madrid et al., 2013), donde cerca del 50% de las muertes se asocia a una terapia antimicrobiana empírica inapropiada (Córtes et al., 2013). En este sentido, se hace

hincapié en la importancia de conocer las características microbiológicas locales para instaurar un manejo antimicrobiano empírico adecuado e incidir en el pronóstico del paciente. Por otra parte, entre el 9 - 18% de los episodios en pacientes con neutropenia febril requirieron manejo especializado por cuidado intensivo, donde la tasa de mortalidad aumenta hasta un 58% (Cataño-Toro et al., 2020; Lobatón et al., 2020). Cataño y colaboradores (2020) realizaron el análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier donde pudo identificar que el mayor peligro se presenta en los días 30 y 50; pasado este tiempo, el paciente tiene una alta probabilidad de supervivencia (Cataño-Toro et al., 2020).

Las principales limitaciones de los trabajos publicados hasta la fecha se relacionan con su carácter descriptivo de cohortes pequeñas de pacientes, por lo cual no se incluyen análisis sobre factores de riesgo de mortalidad. También cada estudio está restringido a un único centro clínico de interés sin realizarse estudios multicéntricos; por lo tanto, puede sobredimensionarse el comportamiento de las características microbiológicas por un comportamiento epidemiólogo de cada institución. Además, son estudios retrospectivos con el sesgo de información que esto suele acarrear. Así mismo, se resalte que los estudios se centran en el análisis de microorganismos bacterianos y fúngicos, por lo cual no hay información en cuanto al papel de las infecciones virales en este grupo de pacientes.

2. Planteamiento Del Problema

La presencia de fiebre y neutropenia en un paciente con neoplasia hematológica es considerada una urgencia médica que requiere un tratamiento inmediato y una evaluación exhaustiva. Se estima que más del 80% de los pacientes con enfermedad hematológica maligna pueden presentar más de un episodio de neutropenia febril en el curso de su enfermedad (Klastersky et al., 2016). Las neoplasias hematológicas que más frecuentemente se presentan neutropenia febril secundario al inicio de la quimioterapia son la leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda y linfoma no Hodgkin (Cataño-Toro et al., 2020; Cortés et al., 2004; Cortés et al., 2013; Garzón et al., 2019; Gonzáles et al., 2013; Madrid et al., 2013; Rabagliati et al., 2014).

El inicio de la neutropenia ocurre entre 6 a 8 días después de la administración de la quimioterapia (Cuervo-Maldonado et al., 2014; Klastersky et al., 2016). Los pacientes que reciben quimioterapia para neoplasias hematológicas tienen una neutropenia que puede durar 14 o más días (Zimmer & Freifeld, 2019). Actualmente, los diferentes regímenes de quimioterapia se clasifican en función del riesgo de presentar neutropenia febril en: alto riesgo ($> 20\%$), de riesgo intermedio ($10\% - 20\%$) o de bajo riesgo ($<10\%$) (Klastersky et al., 2016). Los esquemas de quimioterapia de altas dosis, tales como HyperCVAD y HIDAC, son los que más frecuentemente presentan neutropenia febril (Garzón et al., 2019; Madrid et al., 2013).

Aunque la mortalidad atribuible a la neutropenia febril post-quimioterapia ha disminuido en los últimos años, esta entidad continúa siendo una causa importante de mortalidad (Klastersky et al., 2016). La mortalidad a nivel global debido a la neutropenia febril en pacientes con malignidad hematológica se encuentra entre el 8 al 15% de los casos (Keng & Sekeres, 2013).

Sin embargo, la neutropenia febril sigue siendo una de las principales causas de aumento de días de hospitalización en cerca del 33% de los casos (Cataño-Toro et al., 2020; Córtes et al., 2013), lo cual genera un aumento en el costo de la atención en salud. En Estados Unidos, la media de estancia hospitalaria es de 8 días con una cuarta parte de los pacientes hospitalizados > 10 días. Donde el 9 - 18% requiere un manejo especializado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por cerca de 16 días y la tasa de mortalidad aumenta hasta un 58% (15,17). Así mismo, el costo promedio de hospitalización para cada episodio de neutropenia febril es entre \$ US 15.000 - 22,000, y para los pacientes que requieren ingreso a UCI el costo aumenta en promedio a \$ US 51,745 (22). Igualmente, la presencia de neutropenia febril representa un retraso en el inicio de nuevos ciclos de quimioterapia incidiendo en un mayor progreso de la enfermedad de base y disminuyendo la efectividad del tratamiento antineoplásico (Rabagliati et al., 2014).

A nivel mundial se estima que aproximadamente el 80% de los episodios de neutropenia febril podrían estar asociados a causas infecciosas, sin embargo, entre el 50-70% de los episodios permanecen sin explicación etiológica a pesar de una investigación exhaustiva. Las posibles etiologías incluyen patógenos bacterianos, fúngicos o virales, identificándose un foco clínico infeccioso solo entre el 20 – 30% de los casos (Cancerología, 2013; Freifeld et al., 2011). La mortalidad del paciente con Neutropenia febril por gram positivos se encuentra entre 4-22 % (Mandal et al., 2015) frente a 18-40 % por gram negativos (Lyman & Rolston, 2010).

En Latinoamérica reportan que hasta en un 76% de los casos es posible documentar un foco infeccioso, muy por encima del promedio global (Garzón et al., 2019). Sin embargo, se ha observado una mayor mortalidad en los pacientes en que se logra documentar microbiológicamente una infección (Rabagliati B et al., 2009).

En Colombia, según el Instituto Nacional de Salud, entre el 60% y 85% de los pacientes oncológicos cursan con esta entidad (Arroyave-Peña et al., 2019). En la última década se ha estimado que la mortalidad a nivel nacional se encuentra entre un 7 al 17 % de los casos (Cataño-Toro et al., 2020; Córtes et al., 2013; García-Rueda et al., 2020; Garzón et al., 2019; Lobatón et al., 2020; Madrid et al., 2013). Además, se ha reportado que una inadecuada terapia antibiótica empírica al inicio de la fiebre aumenta el riesgo de mortalidad en estos pacientes. Se ha informado que cerca del 60% de los pacientes que murieron a causa de la neutropenia febril no recibieron una adecuada terapia antibiótica empírica en las primeras horas (Córtes et al., 2013).

Los patrones epidemiológicos de las infecciones en los pacientes con neutropenia presentan cambios periódicos y están influenciados por varios factores, incluyendo la gravedad y la duración de la neutropenia, la naturaleza e intensidad de la terapia antineoplásica, factores relacionados con el hospedero, la presión selectiva creada por el uso de antibacterianos profilácticos o terapia antimicrobiana empírica, el uso de catéteres centrales y otros dispositivos médicos externos, factores ambientales, geográficos y la duración de la estancia hospitalaria (Garzón et al., 2019).

No obstante, la información concerniente a la epidemiología de las infecciones no es estática ni se puede generalizar a todo el globo, por lo que en cada latitud es necesario conocer la flora propia para realizar el enfoque diagnóstico y terapéutico lo más racional posible (García-Rueda et al., 2020). En este sentido, identificar tanto las principales causas infecciosas como los patrones de resistencia bacteriana locales más frecuentes son fundamentales para la toma de decisiones clínicas en la práctica médica ante un paciente con neoplasia hematológica que desarrollan neutropenia febril post-quimioterapia.

Teniendo en cuenta lo anterior, la pregunta de investigación del presente fue: ¿Cuáles son las características clínicas, microbiológicas, el manejo terapéutico y desenlaces de los episodios de neutropenia febril post-quimioterapia en los pacientes con neoplasia en el servicio de hospitalización oncológica del HUHMP?

3. Justificación

De acuerdo con las diferentes guías de práctica clínica para el manejo de la neutropenia febril de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA por sus siglas en inglés) (Freifeld et al., 2011), la Asociación América de Oncología (Zimmer & Freifeld, 2019), la Sociedad Europea de Oncología Médica (Klastersky et al., 2016), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (Escríhuella-Vidal et al., 2019) y el Instituto Nacional de Cancerología (Cuervo-Maldonado et al., 2014) realizar estudios enfocados en detallar la epidemiología de los agentes infecciosos y patrones de resistencia bacteriana a nivel local es fundamental para definir y/o modificar un adecuado y oportuno esquema terapéutico antibiótico empírico de acuerdo a las necesidades de los pacientes en cada centro médico, lo cual impacta de manera directa en el pronóstico del paciente.

Se ha reportado que una terapia antibiótica empírica rápida y adecuada, ajustada a patrones epidemiológicos locales, permite una reducción de la mortalidad a valores tan bajos de hasta el 2,8% en esta población de pacientes (Lyman et al., 2015). Además, la implementación de un esquema antimicrobiano empírico adecuada puede disminuir los días de la estancia hospitalaria, reduce considerablemente el costo de la atención en salud y el riesgo de mortalidad (Córtes et al., 2013).

Es así como, los resultados del presente trabajo sirven de insumo para justificar e implementar estrategias, en busca de la prevenir y controlar de las infecciones en esta población de pacientes como para reducir las tasas de resistencia bacteriana a los antibióticos a nivel hospitalario, tales como limitar el uso de profilaxis antibiótica, usar terapia dirigida cuando sea posible, reducir el uso rutinario de antibióticos de amplio espectro, suspender las terapias

empíricas innecesarias cuando los cultivos siguen siendo negativos e iniciar programas de administración de antibióticos. En este sentido, este estudio se puede emplear como el punto de partida para revisar regularmente el uso de antimicrobianos en la unidad de hospitalización oncológica del HUHMP para asegurar que sea el apropiado y ayude a reducir la resistencia a los antimicrobianos.

Además, a nivel local e institucional no se han publicado estudios de caracterización clínica y microbiológica de los episodios de neutropenia febril. Por tanto, a la fecha, se desconoce la epidemiología de la neutropenia febril secundario a quimioterapia en pacientes adultos con neoplasia hematológica. En sentido, el presente estudio aporta al conocimiento local de la epidemiología de los episodios de neutropenia febril post quimioterapia.

4. Objetivos

4.1 Objetivo General

Establecer las características clínicas, hallazgos microbiológicos, manejo terapéutico y desenlaces de los episodios de neutropenia febril en los pacientes adultos con neoplasia hematológica secundario a la quimioterapia en el servicio de hospitalización oncológica del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP) durante el periodo comprendido entre julio de 2021 a diciembre de 2021.

4.2 Objetivos Específicos

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con episodios de neutropenia febril post-quimioterapia en el servicio de hospitalización oncológica del HUHMP.
- Determinar las características clínicas de los episodios de neutropenia febril en los pacientes con episodios de neutropenia febril post-quimioterapia en el servicio de hospitalización oncológica del HUHMP.
- Describir las características microbiológicas de los episodios de neutropenia febril post-quimioterapia en el servicio de hospitalización oncológica del HUHMP.
- Determinar las características terapéuticas y desenlaces de los pacientes con episodios de neutropenia febril en el servicio de hospitalización oncológica del HUHMP.

5. Marco Teórico

5.1 Definición De Neutropenia Febril

La neutropenia se define como el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 1500 cel/ μ l. No obstante, de acuerdo con la IDSA el valor de referencia para neutropenia febril pacientes oncológicos es un RAN < 500 neutrófilos/ μ l, o < 1000 neutrófilos/ μ l que en las 48 horas posteriores a la medición tiendan a estar por debajo de 500 neutrófilos/ μ l. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se clasifica la neutropenia como moderada, entre 499 neutrófilos / μ l y 100 neutrófilos / μ l; y como grave o profunda, cuando el RAN es < 99 neutrófilos/ μ l (Cuervo-Maldonado et al., 2014; Freifeld et al., 2011; Zimmer & Freifeld, 2019).

Por su parte, la fiebre se define como la temperatura oral de 38°C sostenida durante una hora o una sola toma de $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$. La temperatura axilar no se recomienda, pues no representa la temperatura del core corporal. La temperatura y el tacto rectales están contraindicados en pacientes neutropénicos, para prevenir la colonización por organismos del intestino alrededor de la mucosa anal y de los tejidos blandos (Cuervo-Maldonado et al., 2014; Freifeld et al., 2011; Zimmer & Freifeld, 2019).

Se considera neutropenia febril prolongada ante la persistencia de la neutropenia más allá de siete días (Cancerología, 2013).

5.2 Mecanismo Fisiopatológico De La Neutropenia Febril

Los pacientes con neoplasia hematológica presentan déficits tanto cualitativos como cuantitativos de neutrófilos que predispone a infecciones. Dentro de los déficits cualitativos se

resalta la alteración en la fagocitosis, la cual impide un clearance adecuado agentes infecciosos y hace parte de la enfermedad neoplásica *per se*, como sucede en la leucemia mieloide, esto se denomina neutropenia funcional (Cuervo-Maldonado et al., 2014). También el efecto mecánico que producen las células tumorales sobre la médula ósea, al existir una replicación no controlada de estas se produce una ocupación en el lugar de origen de las células hematopoyéticas, disminuyendo así, la granulopoyesis. Así mismo, el potencial efecto citotóxico de la quimioterapia sobre las células mieloproliferativas de la medula ósea afecta cuantitativamente los neutrófilos.

Además, los agentes quimioterapéuticos dañan las células de la mucosa intestinal quienes actúan como una barrera anatómica para los organismos bacterianos que colonizan el tracto gastrointestinal. Por tanto, los pacientes con neoplasia hematológica y que se encuentren en quimioterapia mielosupresora tienen un alto riesgo de infecciones principalmente de etiología bacteriana y fúngica. Así mismo se ha demostrado que el grado y la duración de la neutropenia se correlacionan directamente con el riesgo de infección (Zimmer & Freifeld, 2019).

Por otra parte, los pacientes con neutropenia a menudo no presentan signos o síntomas de infección debido a la incapacidad para montar una respuesta inflamatoria. En este sentido, la neutropenia asociada a fiebre puede ser el único signo de infección en esta población y es considerada una urgencia oncológica e infectológica que requiere evaluación y manejo adecuado (Klastersky et al., 2016; Zimmer & Freifeld, 2019).

5.3 Etiología De La Neutropenia Febril En Pacientes Con Neoplasia Hematológica

La etiología de la neutropenia febril es muy amplia e incluye desde procesos infecciosos, como infecciones bacterianas, fúngicas, virales y parasitarias, hasta procesos inflamatorios asociados a la quimioterapia, como la mucositis, drogas pirógenas, transfusiones sanguíneas y reacciones alérgicas (Bow, 2013; Keng & Sekeres, 2013). En un 40 - 50% de los episodios de neutropenia febril es posible identificar una etiología infecciosa (Cancerología, 2013). La detección de un foco clínico infeccioso se reporta en un 20 – 30% de los casos, donde los focos de infección más comunes son el torrente sanguíneo, el tracto gastrointestinal, pulmones y la piel. La bacteriemia puede ser detectada hasta en 10 – 30% de los episodios, donde las infecciones asociadas a catéter y la traslocación de bacterias entéricas al torrente sanguíneo es la fuente más común (Freifeld et al., 2011; Klastersky et al., 2016; Zimmer & Freifeld, 2019).

Los hallazgos bacteriológicos de las bacteriemias en pacientes neutropénicos febriles han sido variables en el tiempo. Durante los años 50's la mayoría de las infecciones que se presentaban en los pacientes neutropénicos eran por *S. aureus*. En la década de los 60 's y 70's predominaron las infecciones por bacilos gran negativos, principalmente *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* y especies de *Enterobacter*, los cuales fueron asociados a una alta tasa de compromiso hemodinámico y mortalidad si no se administraba una terapia antibiótica empírica adecuada dentro de las primeras 48 horas. De aquí que la neutropenia febril se comenzará a considerar una urgencia oncológica. Posteriormente, en la década de los 80's las infecciones por cocos gran positivos fueron las más comunes, lo cual se asoció al uso frecuente de catéteres venosos de plástico que permitían la colonización del torrente sanguíneo desde la piel. En los años 90's se presentó un aumento de infecciones graves por *Streptococcus* del grupo viridans en pacientes neutropénicos con leucemia aguda y los *Staphylococcus* coagulasa negativos fueron las

especies más frecuentemente aisladas de muestras sanguíneas; en la mayoría de los centros oncológicos los cocos gram positivos eran las bacterias aisladas más frecuentemente de sangre, pero las bacterias gram negativas predominaban en otros sitios de infección (Cancerología, 2013; Freifeld et al., 2011; Keng & Sekeres, 2013; Zimmer & Freifeld, 2019).

Actualmente se está incrementando las infecciones por bacterias gram negativas en pacientes con neutropenia febril, lo cual se ha asociado al incremento de la resistencia antimicrobiana por parte de patógenos gram negativos (Freifeld et al., 2011). La mayoría de los centros reportan bacteriemias por gram positivas y gram negativas en el 50% de los pacientes con neutropenia febril, aunque los centros que no usan profilaxis con fluoroquinolonas reportan un predominio de bacterias gram negativas (Klastersky et al., 2016).

Según la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica más del 50% de las cepas de *E. coli*, *P. aeruginosa* y *K pneumoniae* aisladas de pacientes neutropénicos son resistentes a cefalosporinas, fluoroquinolonas y aminoglucósidos, y la resistencia a los carbapenémicos va en aumento estando presentes hasta un 50% de las enterobacterias en algunos países europeos (Escrichuela-Vidal et al., 2019). Se ha informado un aumento de cepas gram negativas con diferentes mecanismos resistentes a los antimicrobianos. Los mecanismos de resistencia más frecuentemente documentados son la producción de β -lactamasa de espectro extendido (BLEE) entre las especies de *Klebsiella* y las cepas de *Escherichia coli*, y la producción de carbapenemasas en especies de *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa*. Por su parte, en los patógenos gram positivos han aumentado las cepas de *Enterococos* resistentes a la vancomicina (VRE) y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) (Freifeld et al., 2011; Klastersky et al., 2016).

La etiología fúngica se ha informado principalmente en pacientes que presentan una neutropenia prolongada y cuando el tratamiento antibiótico empírico falla. Las levaduras, como especies de *Candida*, comúnmente pueden producir infecciones superficiales de las superficies mucosas e invasión del torrente sanguíneo; otras afecciones como enfermedad hepatoesplénica, esofagitis o endocarditis son menos comunes (Cancerología, 2013; Freifeld et al., 2011). Los mohos, como *Aspergillus*, son más propensos a causar una infección potencialmente mortal de los senos nasales y los pulmones. Se ha reportado un incremento de infección de cepas resistentes al fluconazol (*Candida krusei* y *Candida glabrata*) (Freifeld et al., 2011; Klastersky et al., 2016).

Se considera que las infecciones virales eran pobremente reportadas hasta el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2. A pesar de que a la fecha se desconoce el comportamiento epidemiológico de COVID-19 en pacientes neutropénicos febriles se considera que la etiología viral puede aumentar considerablemente, ya que todos los pacientes estarán en riesgo y posiblemente sean COVID-19 positivos (Boutayeb et al., 2020).

Según el Instituto Nacional de Cancerología (INC), en Colombia no existe información sistematizada sobre el comportamiento microbiológico, la frecuencia, la distribución ni los perfiles de susceptibilidad de los pacientes con neutropenia febril post-quimioterapia (Cancerología, 2013). No obstante, en la última década diferentes trabajos han reportado que entre un 35 – 69% de los episodios de neutropenia febril es posible identificar un foco infeccioso, donde los más frecuentes son el torrente sanguíneo, pulmones, tracto gastrointestinal, piel y tejidos blandos (Cataño-Toro et al., 2020; Garzón et al., 2019; Madrid et al., 2013). Las infecciones polimicrobianas se presentan entre un 17 – 22% de los casos (Garzón et al., 2019; Madrid et al., 2013). Los microorganismos bacterianos gram negativos son aislados en un 63 –

85% de los episodios de neutropenia febril, siendo *E. coli* y *K. pneumoniae* las especies más comunes. En cuanto a bacterias gram positivas, el aislamiento más frecuente es el *S. aureus* (Cancerología, 2013; Cataño-Toro et al., 2020; Garzón et al., 2019; Madrid et al., 2013). Un resumen de las especies bacterianas más frecuentemente aisladas se encuentra en la tabla 1.

Tabla 1.

Microbiología de episodios de neutropenia febril pos-quimioterapia en pacientes con neoplasia hematológica en Colombia.

Estudio	Cocos Gram positivos	Bacilos Gram negativos
Instituto Nacional de Cancerología (Cancerología, 2013)	<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos <i>S. aureus</i> <i>Enterococcus spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. viridans</i> y <i>S. pyogenes</i>	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. maltophilia</i>
Cataño-Toro y Colaboradores (Cataño-Toro et al., 2020)	<i>E. faecalis</i> <i>E. faecium</i> <i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>E. cloacae</i> <i>K. ozaenae</i> <i>Serratia marcescens</i>
Garzón y colaboradores (Garzón et al., 2019)	<i>S. aureus</i> <i>S. epidermidis</i> <i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>Enterobacter spp</i>
Madrid y colaboradores (Madrid et al., 2013)	<i>S. aureus</i> <i>Streptococcus spp</i> <i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>E. coli</i> <i>K. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. oxytoca</i> <i>S. marcescens</i>

Fuente: Autor

El principal mecanismo de resistencia antibacteriana informado en los patógenos gram negativos ha sido la producción de BLEE, encontrándose entre un 7 – 34% de los episodios, seguido de producción de carbapenemasas e hiperproducción de penicilinasas (Cancerología, 2013; Cataño-Toro et al., 2020; Garzón et al., 2019; Madrid et al., 2013). Aunque la *P. aeruginosa* no es un aislamiento frecuente, el 50% de los aislamientos son multirresistentes, incluyendo la resistencia de carbapenémicos (Cancerología, 2013; Garzón et al., 2019). En cuanto a bacterias gram positivas, el 6,8 - 25% de los *S. aureus* fueron meticilinoresistentes y

hasta un 20% de los Enterococos son resistentes a la vancomicina (Cancerología, 2013; Garzón et al., 2019; Madrid et al., 2013)

Los aislamientos de hongos en los episodios de neutropenia febril secundaria a la quimioterapia en pacientes con neoplasia hematológica en Colombia corresponden a menos del 5% de todos los aislamientos microbiológicos, siendo las especies de *Candida* las más frecuente seguida de *Aspergillus spp*, *Fusarium spp* y *Aceremonium spp* (Cancerología, 2013; Cataño-Toro et al., 2020; Garzón et al., 2019; Madrid et al., 2013). En el INC se ha informado que predomina la resistencia a itraconazol (37,8%), seguida del fluconazol (11,59%) (Cancerología, 2013).

Cortes y colaboradores reportaron una etiología infecciosa inusual en un estudio prospectivo de series de casos en pacientes con cáncer y que fueron admitidos por neutropenia febril o presentaron neutropenia febril durante la hospitalización en el Instituto Nacional de Cancerología (Córtes et al., 2013). Un 7,1% de los episodios tuvieron como etiología amebas (*Entamoeba histolytica/dispar*), la cual causó colitis y diarrea durante la primera semana de neutropenia. Siendo este el único reporte de neutropenia febril de etiología parasitaria en Colombia.

5.4 Factores de Riesgo

El principal factor de riesgo para el desarrollo de un proceso infeccioso está asociado a la gravedad y duración de la neutropenia, esto en asocio al tipo de fármacos utilizados para el control de la malignidad hematológica (Lyman et al., 2014). Otros factores de riesgo son la pérdida de las barreras protectoras como piel y mucosas, las cuales se ven afectadas durante el tratamiento; esto asociado a la escasa respuesta celular secundaria a la neutropenia, predispone la

superficie corporal total a gérmenes invasores, que fácilmente proliferan, llegando a generar infecciones graves (Lyman et al., 2014; Zimmer & Freifeld, 2019).

Los factores de riesgo de neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia se informan se pueden clasificar factores de riesgo relacionados con el paciente, relacionadas con el tratamiento y relacionadas con la enfermedad (Keng & Sekeres, 2013; Lyman et al., 2014).

Dentro de los factores de riesgo relacionados con el paciente se encuentran (Keng & Sekeres, 2013; Lyman et al., 2014):

- Edad: La edad avanzada es un factor de riesgo para el desarrollo y hospitalización por neutropenia febril, principalmente en pacientes >65 años durante el primer ciclo de quimioterapia. Estos pacientes se benefician de la quimioterapia agresiva, pero se suelen se tratar dosis más bajas para disminuir la aparición de la Neutropenia febril y sus complicaciones.
- Género: el género femenino es un factor de riesgo para el desarrollo y hospitalización por neutropenia febril.
- Comorbilidades: Estas son un factor de riesgo significativo para el desarrollo y hospitalización por neutropenia febril. En pacientes con Linfoma No Hodgkin y quimioterapia basada en CHOP, la enfermedad renal y cardiovascular predisponen a un primer episodio de neutropenia febril, mientras que la enfermedad hepática es factor de riesgo de hospitalización. Además, la presencia de comorbilidades aumenta el riesgo de mortalidad, siendo mayor en proporción directa con el número de comorbilidades.

- Anomalías de laboratorio: Estas incluyen recuentos bajos de linfocitos ($\leq 1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$) o neutrófilos ($\leq 3.1 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$); bajo nivel de albúmina sérica o hemoglobina; aumento de lactato deshidrogenasa, bilirrubina o fosfatasa alcalina; así como hemocultivos positivos.
- Índice de masa corporal (IMC) y área de superficie corporal (BSA): Un IMC o un BSA bajo es factor de riesgo para hospitalización relacionada con neutropenia febril. Sin embargo, se ha establecido que un mayor peso protege contra el desarrollo de neutropenia febril en el primer ciclo de quimioterapia.

En los factores de riesgo relacionados con el tratamiento están (Keng & Sekeres, 2013; Lyman et al., 2014):

- Régimen de quimioterapia: Estos se clasifican en de función del riesgo de presentar neutropenia febril en: alto riesgo ($> 20\%$), de riesgo intermedio ($10\% - 20\%$) o de bajo riesgo ($< 10\%$) (Klastersky et al., 2016). Además, se consideran de alto riesgo los regímenes de quimioterapia en pacientes sin tratamiento previo.

Los agentes más mielosupresores, tales como las antraciclinas (p. Ej., Doxorubicina), agentes hipometilantes (p. Ej., azacitidina y decitabina), los taxanos (p. Ej., Docetaxel), los alquiladores (p. Ej., Ciclofosfamida), los inhibidores de la topoisomerasa (p. Ej., Etopósido), la gemcitabina y la vinorelbina, así como la intensidad el tratamiento son predictores para el desarrollo y hospitalización de neutropenia febril.

Así mismo, antecedentes de quimioterapia o radioterapia previa y tratamiento con tres o más agentes de quimioterapia, son otros factores asociados a un mayor riesgo de neutropenia febril.

- Profilaxis de neutropenia: Recibir profilaxis primaria con factores estimuladores de colonias de granulocitos después al iniciar la quimioterapia ha demostrado una reducción significativa en el riesgo de neutropenia febril.

En los factores de riesgo relacionados con la enfermedad incluyen el lactato deshidrogenasa elevada en enfermedades linfoproliferativas, insuficiencia de la médula ósea debido a la sustitución del tejido hematopoyético por tejido anormal estadio avanzado de la neoplasia maligna subyacente y el perfil genético de la neoplasia son factores de riesgo significativos para neutropenia febril (Keng & Sekeres, 2013; Lyman et al., 2014).

5.5 Estratificación Del Riesgo de la Neutropenia Febril

La neutropenia febril se clasifica como de alto o bajo riesgo de acuerdo con las características individuales de cada paciente y las posibles complicaciones graves. El índice de estratificación del riesgo de la Asociación Multinacional para la Atención de Apoyo en el Cáncer (MASCC score) ha sido validado internacionalmente para identificar a los pacientes que, al presentarse con neutropenia febril, tienen un riesgo bajo de mortalidad y otras complicaciones graves durante el curso posterior de la neutropenia (Cancerología, 2013; Keng & Sekeres, 2013; Klastersky et al., 2016; Zimmer & Freifeld, 2019). Este score tiene en cuenta ocho características individuales de los pacientes: la carga o el grado de síntomas atribuibles a la neutropenia febril en el momento de la presentación, hipotensión, antecedentes de enfermedad pulmonar, antecedentes de infección por hongos, deshidratación, edad y si el paciente es un paciente ambulatorio o hospitalizado en ese momento de aparición de neutropenia febril. La puntuación máxima es 26, con una puntuación menor o igual a 20 tiene un riesgo alto de complicaciones

médicas graves durante el curso de la neutropenia febril y por tanto requiere de uso de antibióticos vía endovenosa (Cancerología, 2013; Zimmer & Freifeld, 2019). Por el contrario, con una puntuación mayor o igual a 21 tiene un riesgo bajo de complicaciones en el curso de la neutropenia febril y es posible implementar esquemas de manejo de antibióticos empíricos menos intensivos (Zimmer & Freifeld, 2019). A los pacientes que se les diagnostican tumores sólidos o linfoma con frecuencia se clasifican con neutropenia de bajo riesgo pos-quimioterapia (Keng & Sekeres, 2013).

Organizaciones como la IDSA (Freifeld et al., 2011), la Asociación América de Oncología (Zimmer & Freifeld, 2019), la Sociedad Europea de Oncología Médica (Klastersky et al., 2016) y el Instituto Nacional de Cancerología (Cuervo-Maldonado et al., 2014) definen a un paciente como de alto riesgo de complicaciones graves cuando el paciente presenta una neutropenia severa o profunda, con RAN $<100/\mu\text{l}$, y de la cual se prevé que será de larga duración; esto es, más 7 días de duración o con signos de alarma como hipotensión, neumonía, mucositis oral o gastrointestinal, dolor abdominal de inicio reciente o cambios neurológicos, infección del catéter intravascular, nuevo infiltrado pulmonar o hipoxemia y comorbilidades médicas significativas que incluyen cáncer progresivo o no controlado, EPOC, pobre estado funcional o edad avanzada. La definición de "cáncer progresivo o no controlado" incluye a cualquier paciente con leucemia que no esté en remisión completa o un paciente sin leucemia con evidencia de progresión de la enfermedad después de más de dos ciclos de quimioterapia (Keng & Sekeres, 2013). Así mismo, la mayoría de las neoplasias hematológicas, como las leucemias y los síndromes de insuficiencia de la médula ósea, colocan automáticamente al paciente en una categoría de alto riesgo (Keng & Sekeres, 2013; Klastersky et al., 2016; Zimmer & Freifeld, 2019).

De acuerdo con el INC, se puede afirmar que los pacientes de alto riesgo para desarrollar complicaciones durante el período de neutropenia febril aquellos que presentan las siguientes características (Cancerología, 2013):

- Neutropenia profunda con RAN $<100/\mu\text{L}$ cuya duración se prevé >7 días.
- Presencia de síntomas de alarma o comorbilidad médica que incluye, pero no se limita a:
 - Inestabilidad hemodinámica.
 - Mucositis oral o gastrointestinal que interfiera con la salivación o cause diarrea grave.
 - Síntomas gastrointestinales que incluyen dolor abdominal, náusea, vómito o diarrea.
 - Cambios en el estado mental o neurológico de inicio reciente.
 - Infección de dispositivos intravasculares; especialmente, infección del túnel.
 - Nuevos infiltrados pulmonares o hipoxemia o EPOC de base.
 - Evidencia de insuficiencia hepática, definida como aumento en 5 veces de las aminotransferasas; o insuficiencia renal, definida como una depuración de creatinina $<30 \text{ mL/min}$.

5.6 Abordaje Diagnostico Del Paciente Con Neutropenia Febril

Los pacientes adultos con enfermedad hematológica maligna en tratamiento con quimioterapia que desarrollen neutropenia febril son catalogados como de alto riesgo y requieran tratamiento intrahospitalario. De acuerdo con la guía de práctica clínica del INC, el abordaje clínico de un paciente con neutropenia febril de alto riesgo sigue las recomendaciones del

método clínico, en las cuales la correcta elaboración de la historia clínica y la realización de un exhaustivo examen físico pueden guiar la búsqueda microbiológica en el laboratorio (Cuervo-Maldonado et al., 2014; Keng & Sekeres, 2013; Klastersky et al., 2016; Zimmer & Freifeld, 2019).

Dentro de una correcta elaboración de la evaluación clínica es prioritario tener en cuenta aspectos como: el estadio de la neoplasia al momento del diagnóstico de la neutropenia febril; el ciclo de quimioterapia; el esquema de administración; el primer día del último ciclo de quimioterapia; los antecedentes de otros episodios de neutropenia febril; los hallazgos microbiológicos en los episodios previos de neutropenia; la utilización de antibióticos previos; la duración del tratamiento; los diagnósticos de patología infecciosa que se hayan identificado de manera previa, y el antecedente de transfusiones, reacciones de hipersensibilidad a medicamentos o a las transfusiones, el uso de profilaxis antimicrobiana, las alergias a antimicrobianos y comorbilidades (Cuervo-Maldonado et al., 2014). Así mismo se debe realizar un examen físico exhaustivo, repetido más de una vez y se debe realizar un énfasis especial en los signos vitales, el aparato respiratorio, faringe, senos paranasales, sistema neurológico, abdomen, zona de inserción de catéter venoso central, piel y tejidos blandos, periné y la boca deberá examinarse cuidadosamente en busca de mucositis, así como, los genitales externos, y todas las áreas donde haya se presente disrupción de la barrera de piel y mucosas en busca de cualquier manifestación de infección o respuesta inflamatoria (Cuervo-Maldonado et al., 2014; Keng & Sekeres, 2013; Zimmer & Freifeld, 2019)

Respecto a los estudios básicos de laboratorio, todo paciente con neutropenia febril deberá tener al menos dos conjuntos de hemocultivos, idealmente uno de una venopunción periférica y otro de un catéter venoso central, si está presente, seguido de antibióticos empíricos

(Cuervo-Maldonado et al., 2014; Freifeld et al., 2011; Zimmer & Freifeld, 2019). Deben realizarse cuadro hemático, el recuento diferencial de glóbulos blancos, el recuento de plaquetas, y los estudios de química sanguínea, tales como transaminasas, bilirrubinas, electrolitos séricos, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina (Cuervo-Maldonado et al., 2014; Zimmer & Freifeld, 2019). Así mismo, la detección de antígenos circulantes de galactomanano en adultos como recurso para el diagnóstico precoz de aspergilosis invasora debe ser empleado. 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 (Cuervo-Maldonado et al., 2014).

El uso de marcadores séricos de la inflamación como la proteína C Reactiva (PCR), la procalcitonina, la IL-6 y la IL-8 han mostrado resultados inconsistentes en pacientes con neutropenia y cáncer. (Cuervo-Maldonado et al., 2014).

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 TACAR. El uso de otras pruebas diagnósticas se debe considerar dependiendo de los hallazgos clínicos individuales de los pacientes (Cancerología, 2013).

5.7 Manejo de la Neutropenia Febril en Paciente Con Neoplasia Hematológica

La antibioticoterapia empírica de amplio espectro debe ser administrada con rapidez a todos los pacientes neutropénicos desde el inicio del evento, pues el progreso de la infección en pacientes neutropénicos puede ser rápido, y, además, porque tales pacientes con infecciones bacterianas tempranas no pueden distinguirse de los pacientes no infectados. La

antibioticoterapia empírica se debe ajustar a la epidemiología de la microbiología local (Cancerología, 2013).

Según la guía de práctica clínica del INC, para el tratamiento antibiótico empírico de la neutropenia febril, la monoterapia con cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem/cilastatina o meropenem es tan efectiva como la combinación de betalactámicos con aminoglucósidos o con glucopéptidos. Es decir, la asociación de un aminoglucósido y un betalactámico anti-*Pseudomonas aeruginosa* para el tratamiento antibiótico empírico inicial o para pacientes con fiebre persistente no es una práctica recomendada en el medio colombiano, debido a que ofrece riesgos importantes de nefrotoxicidad y ototoxicidad, sin beneficios relacionados con disminución de la mortalidad (Cuervo-Maldonado et al., 2014). No obstante, estudios recientes que comparan la monoterapia con la terapia combinada encontró una eficacia equivalente. Esto es menos claro en los subgrupos con alto riesgo de neutropenia prolongada y aquellos con bacteriemia, donde la actividad bactericida y el efecto sinérgico de un antibiótico betalactámico en combinación con un aminoglucósido podrían ser preferibles; concretamente, en el caso de sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* o en centros con susceptibilidad intermedia conocida de bacilos gran negativos a betalactámicos (Klastersky et al., 2016).

Acorde con la epidemiología local, si se identifican cocos gram positivos resistentes (*S. aureus* meticilinoresistente, *S. pneumoniae* resistente a penicilina) en más del 10% de los eventos de neutropenia febril con identificación microbiológica se puede considerar el uso, de manera empírica, de glucopéptido. En caso de SAMR se podría considerar la adición temprana de vancomicina, linezolid o daptomicina. En caso de *Enterococcus* resistente a vancomicina se podría considerar la adición temprana de linezolid o daptomicina (Cancerología, 2013).

La terapia antimicrobiana empírica se debe continuar si el paciente continua con fiebre, pero no presenta deterioro clínico entre el 24 a 72 h de seguimiento. Por el contrario, el esquema antibiótico empírico se cambia cuando el paciente no respuesta clínica del paciente a las 24 a 72 h de iniciado el esquema, adicionando un glucopéptido o meropenem. Cuando no ha sido posible la documentación clínica ni microbiológica de un foco infeccioso de la neutropenia febril sin foco clínico ni microbiológico identificado la duración del tratamiento antibiótico empírico se extiende hasta que el conteo absoluto de neutrófilos sea $>500 \text{ cél/mm}^3$ y dicho aumento sea sostenido. Por el contrario, cuando se realiza una documentación clínica o microbiológica de un foco infeccioso de la neutropenia febril sin foco clínico ni microbiológico identificado el esquema y la duración del tratamiento antibiótico debe ajustarse al diagnóstico clínico y al microorganismo identificado, independientemente del tiempo en el que el conteo absoluto de neutrófilos sea $>500 \text{ cél/mm}^3$; en este caso la mayoría de esquemas de manejo se administran entre 10 a 14 días, en algunos eventos de neutropenia febril, el tratamiento antibiótico se debe extender hasta que la fiebre y la neutropenia se resuelvan (Cancerología, 2013; Cuervo-Maldonado et al., 2014).

Cuando la fiebre dura más de 4 a 6 días puede ser necesario el inicio empírico de un tratamiento antimicótico. Por otra parte, los antivirales no se utilizarán en forma empírica. Solo cuando existan lesiones sugestivas de infección por Herpes o varicella zoster, se recomienda su tratamiento con aciclovir para curar estas lesiones que son puerta de entrada para otras infecciones que podrían agravar el cuadro clínico del paciente (Klastersky et al., 2016).

5.8 Profilaxis Antibacteriana Y Antifúngica

Para el medio colombiano, con una resistencia a ciprofloxacina $>10\%$, no se recomienda el uso de fluoroquinolonas para profilaxis en pacientes con neutropenia de alto riesgo (Cuervo-Maldonado et al., 2014). Esto se contrapone a lo sugerido por la IDSA respecto al uso de fluoroquinolonas como profilaxis antibiótica en pacientes neutropénicos de alto riesgo (Freifeld et al., 2011).

Por otra parte, respecto a la profilaxis antifúngica se recomienda el uso de Fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, caspofungina o micafungina como profilaxis antifúngica primaria de candidiasis invasora en pacientes en fase de quimioterapia intensiva para la leucemia aguda; mientras que se recomienda el uso de posaconazol como profilaxis para aspergilosis invasiva en la fase de quimioterapia intensiva para leucemia mieloide aguda y síndrome mielodisplásico. La profilaxis contra *Aspergillus* se debe considerar en periodos de neutropenia prolongada. Así mismo, el uso de Trimetoprim-Sulfametoxazo en pacientes con alto riesgo para desarrollar neumonitis por *Pneumocystis jirovecii*, como en los pacientes con tratamiento prolongado de corticoesteroides, quimioterapia intensiva, linfopenia, leucemia linfocítica aguda (Cancerología, 2013; Cuervo-Maldonado et al., 2014).

6. Hipótesis

Los pacientes con enfermedad hematológica maligna y neutropenia febril secundaria al inicio de quimioterapia en el servicio de hospitalización oncológica del HUHMP son en su mayoría hombres procedentes de Neiva con al menos una comorbilidad asociada. Los principales diagnósticos de enfermedad hematológica de base son la leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda y linfomas con catéter de inserción periférica como acceso vascular más frecuente y esquemas de quimioterapia intensivos en etapa de inducción como R-CHOP y HyperCVAD. La duración promedio de los episodios de neutropenia febril es de 8 días, donde más del 50% de los casos se documenta un foco infeccioso siendo la bacteriemia el foco más frecuente.

En cerca del 80% de los episodios de neutropenia febril con aislamiento microbiológico la etiología infecciosa son bacterias gram negativas, tales como *E. coli* y *K. pneumoniae*, donde el principal antibiótico empleado como tratamiento antibiótico empírico es Piperazilina/Tazobactam. El mecanismo de resistencia antibiótica más documentado es la producción de betalactamasa de espectro extendido por parte de bacterias gram negativas ameritando cambio en el tratamiento terapéutico inicial. La mortalidad atribuible a la neutropenia febril se encontrará entre un 7 al 17 % de los casos.

7. Operacionalización de variables

Tabla 2.

Operacionalización de variables

Variable Compleja	Dimensión	Definición	Indicadores O Categorías	Nivel De Medición
Características sociodemográficas	Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento hasta la presentación del episodio de neutropenia febril	Número de años	Cuantitativa continua
	Sexo	Condición orgánica que diferencia un hombre de una mujer	Hombre - Mujer	Cualitativa Nominal
	Procedencia	Lugar de residencia del paciente	Nombre de la ciudad o Municipio	Cualitativa Nominal
Características del paciente	IMC	Relación que existe entre el peso y la talla al cuadrado	Kg/m ²	Cuantitativa continua
	Antecedente de neutropenia febril	Pacientes que presentaron neutropenia febril en hospitalizaciones o quimioterapias anteriores.	SI - NO	Cualitativa nominal
	Tipo de neoplasia hematológica	Enfermedades cuya característica es la presencia de proliferación clonal de una línea celular sanguínea	Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia Mieloide Crónica, Leucemia Linfoide Aguda, Mieloma Múltiple, Linfoma Hodgkin, Linfoma del manto, Linfoma de Burkitt, Leucemia Linfoide Crónica, otra	Cualitativa Nominal
Características clínicas del episodio de	Aislamiento	Ubicación en habitación unipersonal del paciente durante su estancia hospitalaria previo al inicio de la neutropenia febril.	SI - NO	Cualitativa nominal

neutropenia febril	Comorbilidad	Presencia de enfermedades coexistentes a la enfermedad hematológica maligna y la neutropenia febril	Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Enfermedad renal crónica, VIH, Enfermedades autoinmunes Cirrosis, EPOC, Otra	Cualitativa Nominal
	Esquema de quimioterapia empleado	Conjunto de medicamentos empleados en el tratamiento de neoplasia hematológica	HYPER CVAD, 7 X 3, IDA-FLAG, R-CHOP, FLUGA, FRALLE, PETHEMA, MATRIX, IVAC Otro	Cualitativa Nominal
	Dispositivo de acceso vascular	Dispositivos que se insertan en las venas o arterias para transportar fluidos hacia o desde un lugar vascular periférico o central.	Catéter periférico, catéter central de inserción periférica PICC, catéter venoso central CVC, catéter con reservorio subcutáneo.	Cualitativa Nominal
	Neutropenia previa a la quimioterapia actual	Presencia de neutropenia antes del inicio de la quimioterapia durante la misma hospitalización (neutrófilos <1500).	SI - NO	Cualitativa nominal
	Numero de neutrófilos	Conteo de neutrófilos que presenta el paciente al momento de presentar la neutropenia febril.	Número de neutrófilos	Cuantitativa continua
Características clínicas del episodio de neutropenia febril	Severidad de la neutropenia febril	Categorías de severidad del recuento absoluto de neutrófilos en el paciente al momento del episodio de neutropenia febril	Moderada (500 - 101 neutrófilos/uL), Grave o profunda (< 100 neutrófilos/uL)	Cualitativa ordinal
	Días post-quimioterapia	Tiempo en días entre el inicio de la quimioterapia y la presentación de la neutropenia febril	Número de días	Cuantitativa continua
	Duración de la neutropenia	Tiempo en días que transcurren desde la detección de la neutropenia hasta el cese de esta	Número de días	Cuantitativa Continua
	Manejo en unidad de cuidados intensivos	Empleo de este servicio altamente especializado con el fin de brindar apoyo vital avanzado al paciente	SI - NO	Cualitativa nominal

	Documentación microbiológica	Hay identificación de algún microorganismo a través de cultivos u otro método diagnóstico	SI - NO	Cualitativa nominal
	Foco de infección	Localización de la infección documentada causante de la neutropenia febril.	Bacteriemia, Infección de tracto urinario, infección gastrointestinal, infección de piel y tejidos blandos, neumonía, sinusitis, otros sitios de infección.	Cualitativa Nominal
Características microbiológicas de la neutropenia febril	Etiología infecciosa	Tipo de microorganismo que se logró identificar a partir de las muestras tomadas del paciente	Bacteria (Gram positivas o Gram negativas), hongo, virus o parásito	Cualitativa Nominal
	Especie	Nombre de la especie bacteriana, fungia, viral o parasitaria identificada	Nombre científico de la etiología infecciosa	Cualitativa Nominal
	Infección polimicrobiana	Proceso infeccioso en el que participa más de una especie patógena.	SI - NO	Cualitativa Nominal
	Patrón de resistencia bacteriana	Mecanismo por el cual el microorganismo bacteriano resiste a los efectos de los antibióticos.	Penicilinasas resistentes a inhibidores (IRT) Hiperproducción de penicilinasas Penicilinasas de espectro extendido Producción de carbapenemasas AMPc cefalosporinasas Resistente a meticilina Resistencia a vancomicina	Cualitativa Nominal
	Galactomanano	Prueba de laboratorio para determinar la presencia de una infección por aspergillus.	Positivo, Negativo, No realizado	Cualitativa nominal
	Prueba SARS-COV-2	Prueba de laboratorio para diagnosticar la infección por SARS-COV-2	Positivo, Negativo, No realizada	Cualitativa nominal
	Tipo de prueba SARS-COV-2	Tipo de prueba viral empleada para la detección de infección por SARS-COV-2	PCR, Antígeno, No aplica	Cualitativa nominal

Tratamiento terapéutico empleado	Profilaxis antifúngica	Empleo de fármaco antifúngico con el fin de prevenir la infección por hongos	SI - NO	Cualitativa Nominal
	Descripción de profilaxis antigénica	Fármaco antifúngico empleado para prevenir la infección por hongos	Nombre del fármaco	Cualitativa Nominal
	Profilaxis antiviral	Empleo de fármaco antiviral con el fin de prevenir la infección por virus	SI - NO	Cualitativa Nominal
	Descripción de profilaxis antiviral	Fármaco antiviral empleado para prevenir la infección por hongos	Nombre del fármaco	Cualitativa Nominal
	Terapia antibiótica empírica inicial	Medicamentos antibióticos que se usaron como primera medida durante el tratamiento de la neutropenia febril.	Nombre del o los antibióticos	Cualitativa Nominal
	Duración del tratamiento inicial	Número de días durante los cuales se administraron los medicamentos usados como primera medida para el manejo de la neutropenia febril.	Número de días	Cuantitativa Continua
	Cambio del tratamiento inicial	Suspensión o inicio de la administración de medicamentos diferentes a los empleados en la terapia empírica inicial	SI - NO	Cualitativa Nominal
Desenlace	Duración total de la terapia antibiótica	Número total de días en los que administró un antibiótico en paciente con neutropenia febril.	Número de días	Cuantitativa Continua
	Desenlace	Estado del paciente al finalizar la hospitalización en la cual se presentó el evento de neutropenia febril.	Vivo o Muerto	Cualitativa Nominal
	Causa de muerte	Complicación severa anotada en la historia clínica como causa final de muerte.	Insuficiencia respiratoria, Shock séptico, sangrado mayor	Cualitativa Nominal

Fuente: Autor

8. Diseño Metodológico

8.1 Tipo de Estudio

El presente estudio fue observacional de tipo descriptivo, retrospectivo transversal de serie de casos. Es observacional ya que no se realizó intervención alguna a los pacientes por parte de los investigadores limitándose a medir las variables definidas. Es descriptivo porque se buscó realizar descripciones de las características clínicas, microbiológicas, terapéuticas y desenlaces de los episodios de neutropenia febril en pacientes con neoplasia hematológica. Es retrospectivo ya que la información fue recolectada a partir de la revisión de la historia clínica de los pacientes que ya han presentado un episodio de neutropenia febril secundario a quimioterapia. Es transversal debido a que no se realizó un seguimiento en el tiempo de los casos. Es de serie de casos porque se identificaron y describieron a profundidad las condiciones clínicas de todos los casos de neutropenia febril post-quimioterapia en pacientes con neoplasia hematológica en el servicio de hospitalización del HUHMP.

8.2 Ubicación Del Estudio

El presente proyecto se ejecutó en la Empresa Social del Estado “Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo” de la ciudad de Neiva, Huila, Colombia; la cual, es una entidad pública que ofrece servicios en salud de mediana y alta complejidad. La institución atiende principalmente a la población del Huila, el sur del Tolima, el Caquetá, parte del Amazonas, el Putumayo y el sur del Cauca (Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, 2020). En

la actualidad, es la única institución del sur de Colombia que presta el servicio de hospitalización oncológica a pacientes con neoplasia hematológica.

8.3 Población, Muestra y Muestreo.

8.3.1 Población

Historias clínicas donde están consignados los episodios de neutropenia febril de los pacientes con neoplasia hematológica hospitalizados en el servicio de hospitalización oncológica del HUHMP durante el periodo comprendido entre el 1 de julio de 2021 a 31 de diciembre de 2021.

8.3.2 Muestra

Se tomó una muestra no representativa, ya que se eligieron los pacientes con neoplasia hematológica que desarrollen neutropenia febril.

8.3.3 Muestreo

El muestreo es no probabilístico. Se emplearon los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Historia clínica con documentación de episodio de neutropenia febril en paciente con 18 años o más;
- Historia clínica con documentación de episodio de neutropenia febril en paciente con diagnóstico de enfermedad hematológica maligna confirmada;

- Historia clínica con documentación de episodio de neutropenia febril secundario al inicio del tratamiento quimioterapéutico administrado en el servicio de hospitalización oncológica del HUHMP.

Criterios de exclusión:

- Se excluyeron todas las historias clínicas con documentación de episodio de neutropenia febril en los que no se pueda obtener la información de las variables clínicas, microbiológicas, terapéuticas y desenlaces mediante la revisión de su historia clínica para diligenciar el instrumento de recolección diseñado para tal fin.

8.4 Técnica de Recolección de Datos

La técnica utilizada en el estudio fue revisión documental de las historias clínicas de los pacientes con enfermedad hematológica maligna y desarrollaron neutropenia febril secundario a la quimioterapia en el servicio de hospitalización del HUHMP.

8.5 Procedimiento de Recolección de Datos

Se realizó detección de los pacientes que desarrollaron un episodio secundario a quimioterapia en colaboración con el personal de atención en salud del servicio de hospitalización oncología del HUHMP. Por tanto, se realizó socialización del proyecto al personal de salud del servicio de hospitalización oncología y se dieron a conocer los canales de comunicación con el equipo investigador.

Al presentarse un episodio de neutropenia febril el personal de salud informó al equipo de investigación indicando los siguientes datos: el número de identificación del paciente, número de la cama hospitalaria donde se encontraba el paciente y fecha de inicio de la neutropenia febril. Esta información permitió obtener una base de datos de las historias clínicas de los pacientes con episodios de neutropenia febril post-quimioterapia durante el periodo de estudio (1 de Julio a 31 de diciembre del 2021). A partir de las historias clínicas, se obtuvieron los datos por episodio y no por paciente, es decir, si un paciente tiene más de un episodio de neutropenia febril en la misma o en distinta hospitalización, cada uno de ellos se evaluarán como un evento diferente.

No se realizó intervención alguna al paciente con neutropenia febril de parte del equipo de investigación y toda la información de las variables definidas en el estudio fueron obtenidas (Sociodemográficas, clínicas, microbiológicas, manejo terapéutico y desenlace), a partir de la revisión de las historias clínicas de los pacientes únicamente cuando el episodio de neutropenia febril fuera finalizado.

Toda la información fue registrada manualmente en el instrumento de medición creado para el estudio (Anexo A) de acuerdo con los datos incluidos únicamente en los registros electrónicos de la historia clínica de cada paciente almacenados en el sistema Indigo Crystal.Net (Powered By Indigo Technologies) del HUHMP. Los datos de los formularios luego fueron digitalizados y organizados en una matriz Microsoft Excel 365 para su posterior análisis estadístico.

8.6 Instrumento de Medición

El instrumento de medición correspondió a un formulario creado con las variables definidas. El formulario fue dividido en las siguientes secciones: Características sociodemográficas, características clínicas, características microbiológicas, características del manejo terapéutico empleado y desenlace (Ver Anexo A).

8.7 Plan de Tabulación y Análisis Estadístico

Los datos fueron organizados y procesados mediante el programa Microsoft Excel 365. Se realizará un análisis descriptivo univariado de las variables categóricas y cualitativas mediante proporciones y distribuciones de frecuencia. Para describir las variables cuantitativas continuas se realizó prueba de Shapiro Wilk para establecer normalidad, si la distribución era normal se usó la media y desviación estándar, en caso contrario se utilizó la mediana y el rango intercuartílico. Posteriormente, se realizará un análisis bivariado de tipo descriptivo en el que se cruzará las siguientes variables:

Tabla 3.

Variables para cruzar en el análisis bivariado.

Variable Dependiente	Variable independiente
Desenlace	Sexo
	Edad
	Aislamiento
	Tipo de neoplasia hematológica
	Antecedente de neutropenia febril
	Neutropenia previa a la quimioterapia
	Neutropenia prolongada
	Infección polimicrobiana
	Manejo en UCI
	Cambio de terapia antimicrobiana inicial

Fuente: Autor

Para el análisis bivariado se dicotomizó la variable “duración de la neutropenia”, donde se consideró neutropenia prolongada cuando esta duraba más de 7 días; y para el análisis de la variable “Infección polimicrobiana” únicamente se tuvieron en cuenta los episodios que presentaron documentación microbiológica. El análisis se realizó en el programa SPSS. Se emplearon los estadísticos Chi cuadrado y se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se aceptó un nivel de significancia $p < 0,05$. Los resultados se presentan en tablas utilizando descriptores estadísticos con el fin de proporcionar la mayor cantidad de información posible sobre las variables de interés.

8.8 Consideraciones Éticas

Este proyecto de investigación se contó con el aval del Comité de Ética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, acta de aprobación N° 009 – 001.

Para el desarrollo del presente anteproyecto se tuvo en cuenta la normatividad vigente para el desarrollo de investigaciones para el área de la salud:

8.8.1 Riesgo

Teniendo en cuenta la Ley 23 de 1981, donde se dictan las normas en materia de la ética médica, y la resolución 8430 de 1993, donde establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, en la que se considera que este estudio corresponde a la de investigación “sin riesgo”. Por Investigación sin riesgo se entiende: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables

biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, paraclínicos, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.”

8.8.2 Alcance

Se pretendió hacer una descripción de las características clínicas, microbiológicas, manejo terapéutico y desenlaces de episodios de neutropenia febril post-quimioterapia basado en la revisión de las historias clínicas de los pacientes con neoplasia hematológica. No se realizó intervenciones a los pacientes por parte del equipo de investigación.

8.8.3 Impacto

El presente estudio pretende proporcionar información actualizada a la comunidad en general y universitaria sobre datos clínicos, microbiológicos, manejo terapéutico y desenlaces de episodios de neutropenia febril secundario a quimioterapia, lo cual puede impactar de manera favorable el pronóstico de los pacientes con enfermedad hematológica maligna y ayudar al mejoramiento de la atención en salud en el servicio de hospitalización oncología del HUHMP. Se espera que los resultados sean de utilidad al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva siendo insumo para implementar estrategias, tanto para prevenir y controlar de las infecciones en esta población de pacientes como para reducir la resistencia bacteriana a los antibióticos a nivel hospitalario. Así mismo, se espera que el estudio permita ampliar el conocimiento de la entidad aquí estudiada, tanto a nivel regional como nacional, mediante la publicación de los resultados en una revista indexada.

8.8.4 Costo-beneficio

Esta investigación no generó costo alguno para el HUHMP, ya que solo se revisaron las historias clínicas de pacientes para obtener toda la información requerida. Los resultados obtenidos pueden beneficiar a los pacientes del servicio de hospitalización oncológica mediante la implementación de manejos terapéuticos empíricos ajustados a la epidemiología local reflejándose en factores como los días de la estancia hospitalaria, el costo de la atención en salud y el riesgo de comorbilidades. Además, el estudio apoyó a la formación académica de estudiantes de medicina de la universidad Surcolombiana y al crecimiento profesional de los docentes y médicos del HUHMP y la Universidad Surcolombiana.

8.8.5 Seguridad del paciente

Para tener acceso a la información incluida en las historias clínicas de los pacientes se solicitó autorización al comité de bioética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. No se extrajo información de la historia clínica que permita la identificación del paciente, se mantuvo siempre el anonimato de los pacientes. La información obtenida de los pacientes fue manipulada únicamente por los investigadores y se usó única y exclusivamente con fines investigativos y científicos respetando de esta manera el derecho de reserva de identidad y manteniendo la integridad de los pacientes. En ningún momento personas diferentes al grupo investigador tuvieron acceso a la información.

Para este trabajo se tuvo en cuenta los siguientes principios de modo que se preserven y se garanticen todos los derechos de los sujetos a ser estudiados:

- Código de Nüremberg: Por ser un trabajo retrospectivo no requirió de firma de consentimiento informado, dado que solo se trata de revisión de historia clínicas las

cuales se comenzaron a revisar una vez se obtuvo el aval del proyecto por parte del comité de Ética en Investigación del Hospital Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

- Declaración del Helsinki. Se protegió la intimidad y la confidencialidad de la información personal de cada historia clínica de los pacientes; el investigador principal y coinvestigadores estaban debidamente capacitados para realizar una investigación de este tipo.
- Código Internacional de Ética Médica: Afirma que: "El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica"

9. Resultados

Durante el periodo de estudio fueron reportados 45 episodios de neutropenia febril, de los cuales 4 se presentaron en pacientes que no habían iniciado su tratamiento quimioterapéutico y 1 correspondía a un menor de edad. De los restantes, 3 fueron casos duplicados, es decir, un episodio de neutropenia febril en el mismo paciente que fue reportados más de una vez. Por tanto, se incluyeron un total de 37 episodios de neutropenia febril.

Tabla 4.

Características sociodemográficas de los pacientes con episodios de neutropenia febril secundaria a quimioterapia.

Característica		n=37 (%)
Genero H/M		18/19 (48,6/51,4)
Edad (años)		Mediana = 34 RIQ (26 - 48)
≤ 20		1 (2,7)
21 - 30		15 (40,5)
31 - 40		7 (18,9)
41 - 50		9 (24,3)
61 - 70		3 (8,1)
≥ 71		2 (5,4)
Procedencia		
Huila	Neiva	12 (32,4)
	Pitalito	6 (16,2)
	Garzón	5 (13,5)
	Campoalegre	3 (8,1)
	Algeciras	2 (5,4)
	Acevedo	1 (2,7)
	La Argentina	1 (2,7)
	San Agustín	1 (2,7)
	Tesalia	1 (2,7)
	Florencia	1 (2,7)
Caquetá	Mocoa	2 (5,4)
Putumayo	Yopal	2 (5,4)
Casanare		

Fuente: Autor

Los 37 episodios se presentaron en 21 pacientes, es decir, 1,8 episodios por paciente. 11 (42%) pacientes presentaron un único episodio, 8 (38%) presentaron 2 episodios y 4 (19%) pacientes presentaron 3 episodios de neutropenia febril. La mayoría de los episodios de neutropenia febril se presentaron en pacientes procedían de municipios del departamento del Huila (n: 32, 86,4%). La mediana de la edad fue de 34 años RIQ 22 (Q1 26 – Q3 48). El 52,4% fueron hombres. El IMC promedio se encontró en $24,08 \pm 4,4$. En la tabla 4 se describen las características generales de los pacientes con episodios de neutropenia febril incluidos en el estudio.

Los 3 diagnósticos hematológicos más frecuentes fueron Leucemia linfocítica aguda (n: 10, 47,6%), Leucemia mieloide aguda (n:5, 23,8%) y Leucemia mieloide crónica (n: 2, 9,5%) (Tabla 5). Se presentaron dos episodios en un paciente con infección por VIH con diagnóstico de linfoma de Burkitt.

Tabla 5.

Neoplasias hematológicas de pacientes que desarrollaron neutropenia febril secundario a quimioterapia.

Neoplasia Hematológica	n=37 (%)
Leucemia linfocítica aguda	21 (56,8)
Leucemia mieloide aguda	8 (21,6)
Leucemia mieloide crónica	3 (8,1)
Linfoma de Burkitt	2 (5,4)
Leucemia aguda fenotipo mixto	1 (2,7)
Linfoma de células del manto	1 (2,7)
Linfoma No Hodgkin de zona marginal	1 (2,7)

Fuente: Autor

Respecto a las comorbilidades, en 31 (83,7%) de los episodios de neutropenia febril el paciente presentaba al menos 1 comorbilidad (Tabla 5), donde el número máximo de

comorbilidades asociadas a la neutropenia febril fueron 7 (n: 1, 2,7) seguida de 4 (n: 4, 10,8%).

Las comorbilidades más frecuentes asociadas fueron hipertensión arterial (n: 9, 12%),

hemorroides (n: 5, 6,67%) y trastorno de ansiedad (n: 5 6,67%) (Tabla 7).

Tabla 6.

Número de comorbilidades en pacientes que presentaron episodio de neutropenia febril.

Número de Comorbilidades	Episodios de Neutropenia Febril n=37 (%)
1	10 (27)
2	8 (21,6)
3	6 (16,2)
4	4 (10,8)
7	1 (2,7)
Ninguna	8 (21,6)

Fuente: Autor

Antes del episodio de neutropenia febril, un total de 24 (64,9 %) pacientes se encontraban en habitación unipersonal recibiendo el tratamiento quimioterapéutico. Además, se registraron los dispositivos de accesos vasculares instalados en los pacientes previamente al episodio de neutropenia febril, excluyendo los catéteres periféricos, en 33 (89,2%) episodios el paciente tenía catéter central de inserción periférica, en 3 (8,1%) tenía catéter venoso central y 1 (2,7%) tenía catéter con reservorio subcutáneo. Así mismo, en 23 (62,2%) episodios el paciente tenían al menos un antecedente de neutropenia febril secundario a quimioterapia y en 24 (64,9%) episodios el paciente no presentaban neutropenia previa el inicio del tratamiento quimioterapéutico.

Los esquemas de quimioterapia más frecuentes fueron PETHEMA (n: 18; 48,6%), FLUG IDA (n:5; 13,5%) y Citarabina altas dosis (n:3, 8,1%) (Tabla 8).

Tabla 7.

Comorbilidades en pacientes con neoplasia hematológica y neutropenia febril secundaria a quimioterapia.

Comorbilidad	n=75 (%)
Hipertensión arterial	9 (12)
Hemorroides	5 (6,67)
Trastorno de ansiedad	5 (6,67)
Gastritis <i>H. Pylori</i>	4 (5,33)
Enfermedad renal crónica	4 (5,33)
Trombosis venosa profunda	4 (5,33)
Diabetes mellitus tipo 2	3 (4)
Tuberculosis extrapulmonar	3 (4)
Colelitiasis	2 (2,67)
Colecistitis crónica	2 (2,67)
Hipotiroidismo subclínico	2 (2,67)
Hiperplasia prostática	2 (2,67)
Miomatosis uterina	2 (2,67)
Miositis	2 (2,67)
Sífilis latente	2 (2,67)
VIH	2 (2,67)
Otras	14 (18,67)
Ninguna	8 (10,67%)

Fuente: Autor

Los episodios de neutropenia febril se presentaron en promedio $12,6 \pm 6,1$ días después del inicio de la quimioterapia. El número de neutrófilos en los pacientes el día de inicio presentó una mediana de 50 RIQ 70 (Q1 10 – Q3 80), donde en 33 (89,2%) episodios el paciente presentaban una neutropenia severa, en 2 (5,4%) una neutropenia moderada y 2 (5,4%) una neutropenia leve. La mediana de duración de la neutropenia fue de 18 días RIQ 25 (Q1 10 – Q3 35). Fue necesario el traslado y manejo del paciente en una unidad de cuidados intensivos en 11 (29,7%) de los episodios.

Tabla 8.

Esquemas de quimioterapia administrada previamente al episodio de neutropenia febril.

Quimioterapia	n=37 (%)
PETHEMA LAL	18 (48,6)
IDA FLAG	5 (13,5)
Citarabina altas dosis	3 (8,1)
7 X 3	2 (5,4)
HYPER CVAD	2 (5,4)
BURKIMAB	2 (5,4)
FLUGA	2 (5,4)
MATRIX	1 (2,7)
R-DHAP	1 (2,7)
5 X 2	1 (2,7)

Fuente: Autor

Se logró documentar un foco de infección en 26 (70,27 %) episodios de neutropenia febril. El diagnóstico microbiológico se realizó en 24 (64,9%) de los episodios de neutropenia febril, de los cuales el principal sitio de aislamiento fue en sangre con hemocultivos (n:23; 92,3%) y un único aislamiento se realizó a partir de secreción obtenida del oído interno. Los focos de infección identificados se relacionan en la Tabla 8. La documentación de lesiones herpética se realizó en 5 (13,5%) episodios, no obstante 3 de estos cursaron en asociación con bacteriemias microbiológicamente documentados y 2 fueron la única causa posible del episodio de neutropenia febril (Tabla 9 y Tabla 10). La documentación del foco herpético se realizó únicamente mediante las manifestaciones clínicas.

Fue posible identificar 35 especies microbiológicas. Los principales microorganismos fueron bacterias (n:30; 85,7), donde las bacterias gram negativas predominaron sobre las bacterias gram positivas. Las principales bacterias fueron *Klebsiella pneumoniae*, (n: 16; 45,7%) seguida de *Pseudomona aeruginosa* (n: 5; 14,2%) y *Escherichia coli* (n: 2; 5,7%). Respecto a las infecciones fúngicas, el aislamiento se documentó en un único episodio (Tabla 10).

Tabla 9.

Focos de infección documentados en pacientes con neutropenia febril secundaria a quimioterapia.

Foco de Infección		n=26 (%)
Bacteriemia secundaria	Bacteriemia primaria	12 (46,1)
	Colonización de catéter	2 (7,69)
	Asociada a catéter	3 (11,54)
	Infección de piel y tejidos blandos	2 (7,69)
	Colitis neutropénica	1 (3,85)
	Neumonía	1 (3,85)
	Artritis séptica	1 (3,85)
Fungemia colonización de catéter		1 (3,85)
Otitis		1 (3,85)
Lesión herpética*		2 (7,69)

*Identificadas mediante manifestaciones clínicas

Fuente: Autor

Tabla 10.

Microorganismos identificados en pacientes con episodios de neutropenia febril.

Grupo de Microorganismo	Especie Identificada	n (%)	Total n (%)
Bacilo gram negativo	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	16 (59,2)	27 (77)
	<i>Pseudomona aeruginosa</i>	5 (18,5)	
	<i>Escherichia coli</i>	2 (7,4)	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (3,7)	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	1 (3,7)	
	<i>Ochrobacterium anthrhopi</i>	1 (3,7)	
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (3,7)	
Bacilo gram positivo	<i>Bacillus cereus</i>	1 (50)	2 (5,7)
	<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (50)	
Hongo	<i>Candida parapsilosis</i>	1 (100)	1 (3)
Virus	Herpes virus*	5 (100)*	5 (14,3)*
Total		35 (100)	35 (100)

*Identificados mediante manifestaciones clínicas

Fuente: Autor

La documentación infección por más de un microorganismo en un mismo paciente o infección polimicrobiana en sangre se realizó en 7 episodios, en los cuales se presentaron las siguientes combinaciones de microorganismos: *K. pneumoniae* + *S. aureus*; *K. pneumoniae* + *P. aeruginosa*; *K. pneumoniae* + *E. cloacae*; *K. pneumoniae* + *E. coli*; *K. pneumoniae* + Herpes Virus; *P. aeruginosa* + Herpes virus; *P. aeruginosa* + *E. coli* + *B. cereus* + Herpes virus.

En 33 (89,2%) de los episodios de neutropenia febril se realizó la prueba de Galactomanano para la detección de *Aspergillus* y en todos los casos los resultados fueron negativo. Similarmente, en 17 (45,6%) episodios se realizó la prueba para SARS-CoV2, donde 15 se realizaron mediante PCR y 2 mediante Antígeno, en todos los casos los resultados fueron negativos.

La profilaxis antifúngica se había instaurado previamente en 31 (83,8%) de los episodios de neutropenia, donde en 19 episodios se administró posaconazol y en 12 episodios se administró fluconazol. Así mismo, la profilaxis antiviral mediante el uso de aciclovir se realizó previo al episodio de neutropenia febril en 17 (45,9%) casos.

Tabla 11.

Antibióticos empleados para el manejo empírico de la neutropenia febril secundario a quimioterapia.

Antibiótico	n=73 (%)
Amikacina	17 (23,3)
Meropenem	17 (23,3)
Piperacilina / tazobactam	16 (21,9)
Vancomicina	16 (21,9)
Cefepime	4 (5,5)
Metronidazol	2 (2,7)
Linezolid	1 (1,4)

Fuente: Autor

Tabla 12.

Factores sociodemográficos, clínicos y terapéuticos relacionados con el desenlace clínico del paciente con neutropenia febril secundaria a quimioterapia.

Característica		Desenlace		Valor p
		Muerto n (%)	Vivo n (%)	
Sexo	Hombre	0 (0)	18 (52,9)	0,79
	Mujer	3 (100)	16 (47,1)	
Edad (años)	≤ 20	0 (0)	1 (2,9)	0,87
	21 - 30	2 (66,7)	13 (38,2)	
	31 - 40	0 (0)	7 (20,6)	
	41 - 50	1 (33,3)	8 (23,5)	
	61 - 70	0 (0)	3 (8,8)	
	≥ 71	0 (0)	2 (5,9)	
Aislamiento	No	1 (33,3)	12 (35,3)	0,94
	Si	2 (66,7)	22 (64,7)	
Tipo de neoplasia hematológica	Leucemia linfóide aguda	2 (66,7)	19 (55,9)	0,04**
	Leucemia mieloide aguda	0 (0)	8 (23,5)	
	Leucemia mieloide crónica	0 (0)	3 (8,8)	
	Leucemia aguda fenotipo mixto	1 (33,3)	0 (0)	
	Linfoma de Burkitt	0 (0)	2 (5,9)	
	Linfoma de células del manto	0 (0)	1 (2,9)	
Antecedente de neutropenia febril	No	1 (33,3)	13 (38,2)	0,86
	Si	2 (66,7)	21 (61,8)	
Neutropenia previa al inicio de la quimioterapia	No	2 (66,7)	22 (64,7)	0,94
	Si	1 (33,3)	12 (35,3)	
Severidad de la neutropenia febril	Leve	0 (0)	2 (5,9)	0,82
	Moderada	0 (0)	2 (5,9)	
	Profunda	3 (100)	30 (88,2)	
Neutropenia prolongada*	No	0 (0)	6 (17,6)	0,42
	Si	3 (100)	28 (82,4)	
Infección polimicrobiana ⁺	No	1 (33,3)	22 (84,6)	0,03**
	Si	2 (66,7)	4 (15,4)	
Manejo en UCI	No	1 (33,3)	25 (73,5)	0,14
	Si	2 (66,7)	9 (26,5)	
Cambio de tratamiento empírico	No	0 (0)	6 (17,6)	0,42
	Si	3 (100)	28 (82,4)	

* Es el resultado de la dicotomización de la variable “tiempo de duración de la neutropenia”, donde se consideró neutropenia prolongada cuando esta duraba más de 7 días.

** Únicamente se tuvieron en cuenta los episodios que presentaron documentación microbiológica

⁺ P < 0,005: Estadísticamente significativo

Fuente: Autor

La antibioticoterapia empírica empleada se basó en antibióticos de amplio espectro, donde la amikacina y meropenem cada uno en 17 (23,3%) ocasiones fueron los antibióticos más empleados (Tabla 11). Se realizó cambio en la antibioticoterapia empírica en 29 (78,4%) de los episodios de neutropenia febril, la mediana de duración de la antibioticoterapia empírica fue de 3 días RIQ 4 (Q1:1 Q3:5), mientras que la media de duración total de la antibioticoterapia fue de 11 días RIQ 9,25 (Q1:8 Q3:17,25).

En lo relativo a la resistencia antimicrobiana se identificaron 14 (46,7%) aislados microbiológicos con un perfil de resistencia: 1 *K. pneumoniae* con hiperproducción de penicilinasas, 3 aislados con betalactamasas de espectro extendido (2 cepas de *K. pneumoniae* y 1 *K. oxytoca*), 2 aislados de *K. pneumoniae* con Betalactamasa resistente a inhibidores, 1 *E. cloacae* AmpC y 6 cepas con resistencia a carbapenémicos (5 *K. pneumoniae* y 1 *A. baumannii*). En gram positivos se detectó 1 *S. aureus* resistente a la meticilina.

En total fallecieron 3 (8,1%) pacientes de los 37 episodios de neutropenia febril. La mortalidad se atribuyó a la infección en todos los casos.

Para el análisis de factores sociodemográficos, clínicos y terapéuticos asociados al desenlace clínico, se realizó cruce de la variable desenlace con las variables sexo, edad, aislamiento, Antecedente de neutropenia febril, Tipo de neoplasia hematológica, Neutropenia previa a la quimioterapia, Neutropenia prolongada, Infección polimicrobiana, Manejo en UCI y Cambio de terapia antimicrobiana inicial. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el desenlace y el tipo de neoplasia hematológica, así como con la presencia de infección polimicrobiana ($P < 0,05$) (Tabla 12).

10. Discusión

La neutropenia febril representa una complicación importante que afecta los resultados y el pronóstico clínico de los pacientes en condición de inmunosupresión que reciben quimioterapia. A través de esta serie de casos se logró caracterizar el perfil sociodemográfico, clínico, microbiológico, manejo terapéutico y desenlace de los pacientes adultos con neoplasias hematológicas y episodios de neutropenia febril secundario a quimioterapia atendidos en la unidad de oncología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Se encontró que el 83,7% de los adultos estaban en edades productivas, principalmente entre los 20 y 30 años, siendo la población de estudio más joven que las reportadas en otros trabajos donde la mayoría de los pacientes son mayores de 40 años; mientras que la distribución de sexo fue equitativa, siendo esto similar a lo reportado por otros estudios (Babu et al., 2016; Cataño-Toro et al., 2020; Kuderer et al., 2006b; Madrid et al., 2013; Rabagliati et al., 2014).

La mayoría de los pacientes del estudio (83,7 %) presentaban al menos una comorbilidad, lo cual se difiere con lo reportado por 2 estudios donde entre el 70 – 79% de los pacientes no presentaban una comorbilidad asociada a la neoplasia maligna (Lobatón et al., 2020; Rabagliati et al., 2014). Además, el porcentaje de pacientes con alguna comorbilidad es muy superior a lo reportado en otro estudio, que informó enfermedades comórbidas importantes además del cáncer en el 48,8% de los pacientes. Este alto porcentaje de comorbilidad encontrada supone un aumento en los días de hospitalización, costos y riesgo de mortalidad para los pacientes atendidos en la unidad de oncología si no se tiene un adecuado control y seguimiento de ellas. Se ha informado que los pacientes sin comorbilidades tienen en promedio un 2,6% de riesgo de

morir, mientras que 1 comorbilidad mayor se asocia con un 10,3% y más de una comorbilidad con un riesgo promedio de mortalidad de $\geq 21,4\%$ (Kuderer et al., 2006b).

Respecto al diagnóstico oncológico, el 78,4% de los episodios presentaba como neoplasia hematológica de base una Leucemia aguda, siendo más frecuente la leucemia linfóide aguda que la leucemia mieloide aguda (Tabla 5). Esto es similar a lo reportado en otros estudios (Córtes et al., 2013; Lobatón et al., 2020; Madrid et al., 2013; Muñoz Maya et al., 2008). La alta frecuencia de leucemias agudas puede explicar la recurrencia encontrada de episodios de neutropenia febril en un mismo paciente, donde el 57% de ellos presentaron más de un episodio de neutropenia febril durante el tiempo de estudio y 62,2 % tenían al menos un antecedente de neutropenia febril. Se ha reportado que las Leucemias agudas presentan una alta incidencia de episodios de neutropenia febril respecto a otras neoplasias hematológicas debido a su pobre respuesta a esquemas quimioterapéuticos que generan muchas reacciones adversas (Babu et al., 2016; Cataño-Toro et al., 2020; García-Rueda et al., 2020; Rabagliati et al., 2014).

Los catéteres centrales de inserción periférica (PICC) representaron el 89,2% de los dispositivos de accesos vasculares instalados, valores hasta dos veces superiores a lo reportado en otros estudios y donde el catéter venoso central es el principal dispositivo de acceso vascular empleado (Rabagliati B et al., 2009; Rabagliati et al., 2014). El uso del PICC se ha incrementado, especialmente en el entorno oncológico, debido a su técnica de inserción menos invasiva (que no requiere implantación ni tunelización), la baja tasa de complicaciones mecánicas y la seguridad con probabilidad de infecciones infecciosas más bajas (Velissaris et al., 2019). El alto porcentaje encontrado en el presente estudio se debe a que el empleo de PICC se encuentra protocolizado para el inicio del tratamiento quimioterapéutico de pacientes con

neoplasia hematológica, se reserva el uso de otros dispositivos de acceso vascular ante la presencia de complicaciones, tales como infecciones o trombosis venosa.

El tipo de agente quimioterapéutico puede afectar el riesgo de desarrollar neutropenia febril debido a que algunos regímenes de quimioterapia son más mielotóxicos que otros (White & Ybarra, 2017). Como era de esperarse el esquema PETHEMA LAL seguido de FLAG – IDA, los cuales son administrados como inducción en pacientes con leucemia linfocítica aguda, fueron encontrados dentro de los más frecuentemente administrados.

El periodo de tiempo en promedio que se encontró entre el inicio de la quimioterapia y desarrollo de la neutropenia febril fue de 12,6 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 que reportan el inicio de la neutropenia dentro de dicho rango de días (Babu et al., 2016; García-Rueda et al., 2020; Gonzáles et al., 2013; Madrid et al., 2013).

La gravedad de la neutropenia al inicio del episodio fue predominantemente severa con un 89,2% (Recuento absoluto de neutrófilo < 100), lo cual concuerda con lo reportado por otros estudios nacionales donde la neutropenia severa es la más frecuente (Cataño-Toro et al., 2020; Córtes et al., 2013; Ramos et al., 2012). La mediana de duración de la neutropenia en el estudio fue de 18 días (neutropenia prolongada) y el traslado para el manejo del paciente en unidad de cuidados intensivos se presentó en el 29,7% de los episodios, siendo estos datos superiores a lo encontrado en otros estudios (Córtes et al., 2013; Lobatón et al., 2020; Madrid et al., 2013). Todos los datos anteriores descritos permiten deducir que la gran mayoría de los episodios presentaban características de neutropenia febril de alto riesgo posquimioterapia, donde la

neutropenia febril mayor a 7 días es un factor de riesgo importante para el desarrollo de complicaciones (Cancerología, 2013; Freifeld et al., 2011).

En cuanto a los focos clínicos detectados, se conoce que frecuentemente puede no detectarse un foco infeccioso en los pacientes neutropénicos febriles, aunque por sus características particulares son tratados como infectados, pudiendo ser la fiebre el único signo de infección. En el presente estudio se encontró un foco infeccioso en el 70.2% de todos los episodios de neutropenia febril, donde se logró aislar un agente microbiológico como causa del cuadro clínico en el 64.9% de los episodios. En los reportes de varios estudios solo se detecta foco infeccioso en un 30 %, sin embargo, en datos publicados más recientemente si bien el rango es muy variable la detección de foco llega hasta un 70%, a nivel nacional los diagnósticos microbiológicos oscilan entre el 41 - 69%, esta variabilidad es en parte explicada por un avance en los métodos diagnósticos tanto por imágenes como de laboratorio (Cataño-Toro et al., 2020; García-Rueda et al., 2020; Garzón et al., 2019; Gonzáles et al., 2013; Muñoz Maya et al., 2008).

El foco clínico con más aporte de aislamiento microbiológico fueron las bacteriemias con un 92.3%, tanto primarias como secundarias, lo cual dista de forma importante con la mayoría de los estudios a nivel nacional y mundial (Babu et al., 2016; Borré Naranjo et al., 2021; Córtes et al., 2013; Freifeld et al., 2011; Gonzáles et al., 2013; Sigurdardottir et al., 2005). Esto puede deberse a que en todos los casos de neutropenia febril se tomaron hemocultivos tal como lo indican las guías internacionales (Freifeld et al., 2011; Schmidt-Hieber et al., 2019). Resultados similares fueron reportados en un estudio retrospectivo realizado en el Hospital Universitario San Vicente Fundación de Medellín, donde las bacteriemias corresponden al 83% de los aislamientos microbiológicos (García-Rueda et al., 2020).

En el estudio se destacó un predominio de las bacterias negativas sobre bacterias gram positivas, lo cual coincide con otros datos latinoamericanos (Borré Naranjo et al., 2021; Córtes et al., 2013; Figuera Esparza et al., 2006; García-Rueda et al., 2020; Garzón et al., 2019; Lobatón et al., 2020; Madrid et al., 2013), pero difiere con estudios realizados en países de altos ingresos donde, en las últimas tres décadas, la prevalencia de microorganismos gram negativos disminuyó mientras que aumentó la de gram positivos (Cuervo-Maldonado et al., 2014; Freifeld et al., 2011; Klastersky et al., 2016; Zimmer & Freifeld, 2019). Lo anterior permite hacer énfasis en la importancia del conocimiento microbiológico local en la búsqueda de instaurar un tratamiento antibiótico empírico adecuado. Teóricamente, la razón de predominio de las bacterias gram negativas en el estudio puede ser debido a la ausencia de profilaxis antibiótica con quinolonas. Se ha informado que la profilaxis con levofloxacina en pacientes con neutropenia secundario a quimioterapia reduce los episodios de fiebre y bacteriemias por bacilos gram negativos (Chong et al., 2011).

Similar a lo informado por varios estudios a nivel nacional, las bacterias más frecuentemente aisladas correspondieron a especies de la familia Enterobacteriaceae, tales como *K. pneumoniae* y *E.coli*, lo cual suponen translocación bacteriana desde el tracto gastrointestinal (Borré Naranjo et al., 2021; Córtes et al., 2013; García-Rueda et al., 2020; Garzón et al., 2019; Lobatón et al., 2020; Madrid et al., 2013). La bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* representó un 14.2% de todas las etiologías bacterianas. Este dato es importante, ya que se ha reconocido que es uno los patógenos más importantes de los pacientes con cáncer y que de acuerdo con algunos reportes la frecuencia de *Pseudomonas spp* puede variar entre el 3 - 18 %, por tanto su presencia ratifica la validez de iniciar empíricamente esquemas antimicrobianos con actividad anti-pseudomona (Córtes et al., 2013; Rabagliati B et al., 2009; Rabagliati et al., 2014).

Es importante resaltar la ausencia de *Staphylococcus* coagulasa negativa en los aislamientos microbiológicos a pesar de que todos los pacientes tenían dispositivos de acceso vascular. Esto puede ser debido al buen uso de técnicas de asepsia y antisepsia para la manipulación de los dispositivos de acceso vascular y protocolos de bioseguridad empleados en la institución.

La detección de una candidemia en el presente estudio confirma lo informado en otras cohortes de pacientes, donde resaltan que es un hecho infrecuente (Córtes et al., 2013; Garzón et al., 2019; Gonzáles et al., 2013; Rabagliati B et al., 2009). Esta baja frecuencia de infecciones fúngicas invasivas y resultados negativos en las pruebas de galactomanano podría explicarse por el amplio uso de profilaxis con azoles (83.3%), incluido posaconazol que además de cubrir levaduras tipo candida también previene infecciones por mohos como aspergillus; y fluconazol (Cornely et al., 2007).

Se destaca el hallazgo clínico de infección por Herpes simple, el cual correspondió al 14.3% de todos los casos de infecciones documentadas. Las lesiones mucocutáneas se limitaron al área perioral por lo que probablemente no era la causa de fiebre. la población pediátrica ha reportado que frecuentemente las infecciones virales son subdiagnosticadas y puede ser la causa de la fiebre hasta en un 25% de todos los episodios de neutropenia febril planteando la necesidad de realizar una búsqueda activa de esta etiología, especialmente de virus respiratorios (Rabagliati B et al., 2009). Si bien, a menos de la mitad de los pacientes (45.6%) con episodio de neutropenia febril se les realizó prueba para SARS-CoV-2 donde todas tuvieron un resultado negativo, este dato puede estar sesgado ya que por protocolo institucional todos los pacientes

debían tener prueba para SARS-CoV-2 negativa al ingreso de la unidad de oncología para el tratamiento quimioterapéutico.

Las infecciones polimicrobianas, han sido poco reportadas en la literatura, en el presente estudio se presentaron en 15.5% de todos los episodios de neutropenia febril, lo cual es similar a lo informado en estudios a nivel nacional donde estas pueden presentarse del 12 - 21% de episodios (García-Rueda et al., 2020; Garzón et al., 2019; Madrid et al., 2013).

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 seleccionados (Cuervo-Maldonado et al., 2014; Freifeld et al., 2011; Klastersky et al., 2016; Zimmer & Freifeld, 2019). El presente trabajo la antibioticoterapia empírica utilizada con mayor frecuencia fue meropenem en un 23,3%, amikacina en un 23.3%, piperacilina tazobactam en un 21.9%, vancomicina en un 21.9%. Esta fue cambiada en el 78.4% de los casos. La mediana de duración de tratamiento antibiótico empírico fue de 3 días, mientras que la duración promedio de toda la terapia antimicrobiana fue de 11 días. Este patrón de antibióticos más frecuentemente utilizados, al ser comparado con las recomendaciones de la guías internacionales y nacionales permite suponer una adaptación de la práctica a las evidencias científicas y últimos consensos (Cancerología, 2013; Cuervo-Maldonado et al., 2014).

Llama la atención el alto uso de vancomicina en la antibioticoterapia empírica a pesar de que el porcentaje de microorganismos gram positivos aislados fue menos del 6%. El uso de vancomicina muestra pocos beneficios cuando es usada fuera de los escenarios señalados por las guías internacionales, siendo necesario elegir la terapia empírica guiada por la epidemiología

local y los factores de riesgo del paciente que puede indicar una cobertura antibiótica más amplia (Borré Naranjo et al., 2021; Cuervo-Maldonado et al., 2014; Freifeld et al., 2011; Klastersky et al., 2016; Zimmer & Freifeld, 2019). Los pacientes neutropénicos que están colonizados con MRSA pueden beneficiarse del uso empírico temprano de vancomicina (específicamente, si están hemodinámicamente inestables o si se detectan cocos gran positivos en sus hemocultivos). Sin embargo, la vancomicina (o una cobertura similar para organismos gran positivos) no está recomendada como componente de rutina del régimen antibiótico empírico. Por tanto, la utilización de la vancomicina impresiona no ser adecuada en la unidad de oncología (Freifeld et al., 2011).

La caracterización de los perfiles de resistencia a los antibióticos reveló que el principal mecanismo encontrado en bacterias gram negativas fueron la producción de carbapenemasas seguido de betalactamasas de espectro extendido, donde *K. pneumoniae* es la especie aislada con mayor resistencia antibiótica. Estudios previos han demostrado que la expresión de carbapenemasas y betalactamasas de espectro extendido se encuentra hasta en un 50% y 57% de los aislamientos de *K. pneumoniae* respectivamente (Córtes et al., 2013; García-Rueda et al., 2020; Garzón et al., 2019; Gustinetti & Mikulska, 2016; Madrid et al., 2013; Rabagliati B et al., 2009; Trecarichi et al., 2016). Estos datos indican la aparición de mecanismos de resistencia frente a los antibióticos de primera línea utilizados para tratar la neutropenia febril. El alto porcentaje de bacterias resistentes a los antibióticos en pacientes con cáncer tiene importantes consecuencias para la elección de una terapia o profilaxis empírica eficaz y el pronóstico del paciente. Así mismo, los costos de atención médica aumentan en caso de infecciones con bacterias resistentes debido a la hospitalización prolongada y los costosos tratamientos con antibióticos (Gustinetti & Mikulska, 2016). Por tanto, mejoras en el aislamiento y el control de

infecciones son esenciales para evitar una mayor propagación de dichos mecanismos de resistencia (Córtes et al., 2013).

La mortalidad relacionada con la neutropenia febril se presentó en el 8,1% de los episodios, lo cual es similar a los estudios a nivel nacional donde la mortalidad se puede encontrar entre un 7 al 17 % de los casos (Borré Naranjo et al., 2021; Córtes et al., 2013; García-Rueda et al., 2020; Garzón et al., 2019; Lobatón et al., 2020; Madrid et al., 2013). Es de destacar que en todos los casos los pacientes presentaron procesos infecciosos con aislamiento de *K. pneumonia* y que el análisis de factores sociodemográficos, clínicos y terapéuticos asociados a la mortalidad mostró que las infecciones polimicrobianas se relacionaron con pobres desenlaces de los pacientes. Así mismo, el tipo de neoplasia también se asoció con un pobre desenlace clínico, esto puede ser debido a la alta incidencia de episodios de neutropenia febril en leucemias agudas y la pobre respuesta que estas presentan a los esquemas quimioterapéuticos, pero que generan muchas reacciones adversas (Babu et al., 2016; Cataño-Toro et al., 2020; García-Rueda et al., 2020; Rabagliati et al., 2014). En este sentido, los episodios de neutropenia febril que se presenten en pacientes con leucemia aguda y con documentación de infecciones polimicrobianas representan un evento de estricto seguimiento clínico.

La principal limitación del presente estudio es un tamaño muestral reducido atribuido a estancias hospitalarias prolongadas de los pacientes. Así mismo, se reconoce que como limitación el carácter retrospectivo del estudio donde existe riesgo de caer en sesgos de información. De igual forma en cuanto al diseño del estudio, siendo observacional descriptivo, limita la capacidad de establecer una relación de causalidad. En cuanto a las variables recolectadas, debido al alto porcentaje de comorbilidad y la mortalidad encontrada hubiese sido

conveniente haber consignado el riesgo de muerte al momento del diagnóstico de la neutropenia febril (Escala MASCC); sin embargo, debido a que los pacientes con neoplasia hematológica requieren un manejo en hospitalización son considerados de alto riesgo, al plantear el proyecto no se tuvo en cuenta dicha consideración.

11. Conclusiones

- Las características demográficas fueron similares a las presentadas a otros estudios a nivel nacional.
- La gran mayoría de los episodios presentaban más de una comorbilidad y características de neutropenia febril de alto riesgo posquimioterapia.
- La leucemia linfocítica aguda fue la neoplasia de base que más episodios de neutropenia febril se presentó y la que se asoció a mortalidad, por tanto se debería priorizar la implementación de estrategias de prevención específicas en estos pacientes.
- En promedio los episodios de neutropenia febril se presentan a los 12 días del inicio de la quimioterapia con una mediana de duración de 18 días similar a los reportes de otros estudios.
- Se observó una identificación alta de focos infecciosos, siendo las bacteriemias el principal foco infeccioso donde hay un predominio de gérmenes gram negativos y siendo *K. pneumoniae* el principal microorganismo identificado
- Los antibióticos administrados como terapia empírica inicialmente son similares a los indicados por las guías nacionales e internacionales, la mayoría de los casos se administró meropenem y amikacina. Sin embargo, el uso de vancomicina dentro de la antibioticoterapia empírica parece no estar indicado.
- En la unidad de oncología existe una alta resistencia a los antibióticos por parte de *K. pneumoniae*, donde el principal mecanismo en la producción de carbapenemasas seguida de la producción de betalactamasas de espectro extendido.

- La mortalidad atribuible a la neutropenia febril es similar a los reportado en otros estudios a nivel nacional. Además, se encontró que puede estar relacionada con el tipo de neoplasia hematológica de base e infecciones prolimicrobianas.

Bibliografía

- Arroyave-Peña, T., Puerta-Rojas, osé D., Beltrán-Benavidez, R. E., Salgado-Gómez, T. M., Ramírez-Cadavid, D. C., Arroyave-Ávila, D., Ruiz-Ceballos, A. C., Londoño-Aguilar, L. F., & Jaimes-Barragán, F. A. (2019). Características de los pacientes adultos con neutropenia febril en un hospital universitario (Medellín, 2012-2016). *Medicina UPB*, 38(2), 108–113. <https://doi.org/10.18566/medupb.v38n2.a02>
- Babu, K. G., Lokanatha, D., Lakshmaiah, K. C., Suresh Babu, M. C., Jacob, L. A., Bhat, G. R., Vardhana, H., Sinha, M., Vijaykumar, B. R., Sumati, B. G., & Jayshree, R. S. (2016). Bloodstream infections in febrile neutropenic patients at a tertiary cancer institute in South India: A timeline of clinical and microbial trends through the years. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology*, 37(03), 174–182. <https://doi.org/10.4103/0971-5851.190352>
- Borré Naranjo, D., Montes Farah, J., & Carmona Meza, Z. (2021). Caracterización clínica y hallazgos microbiológicos durante episodios de neutropenia febril en pacientes con cáncer. *Revista Ciencias Biomédicas*, 10(2), 91–97. <https://doi.org/10.32997/rcb-2021-3369>
- Boutayeb, S., El Ghissassi, I., Mrabti, H., & Errihani, H. (2020). How to Manage Febrile Neutropenia During the COVID Pandemic? . *The Oncologist*, 25(8), 2020. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2020-0285>
- Bow, E. J. (2013). Infection in Neutropenic Patients with Cancer. *Critical Care Clinics*, 29(3), 411–441. <https://doi.org/10.1016/J.CCC.2013.03.002>

- Cancerología, I. N. de. (2013). *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 posquimioterapia de alto riesgo*.
- Cataño-Toro, D., Marín Medina, D. S., Rivera, J., Martínez, J. W., Sánchez-Duque, J., Martínez-Muñoz, M., Orozco-Hernández, J., Sosa-Urrea, J. D., & López-Osorio, J. (2020). Febrile neutropenia in patients with hematological malignancies at a reference center in Colombia. *Salud Uninorte*, 35(2), 205–220. <https://doi.org/10.14482/sun.35.2.616.15>
- Chong, Y., Yakushiji, H., Ito, Y., & Kamimura, T. (2011). Clinical impact of fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies. *International Journal of Infectious Diseases*, 15(4), e277–e281. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.12.010>
- Cornely, O. A., Maertens, J., Winston, D. J., Perfect, J., Ullmann, A. J., Walsh, T. J., Helfgott, D., Holowiecki, J., Stockelberg, D., Goh, Y.-T., Petrini, M., Hardalo, C., Suresh, R., & Angulo-Gonzalez, D. (2007). Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *New England Journal of Medicine*, 356(4), 348–359. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061094>
- Córtes, J. A., Cuervo, S., Gómez, C. A., Bermudez, D., Martínez, T., & Patarroyo, A. (2013). Febrile neutropenia in the tropics: A description of clinical and microbiological findings and their impact on inappropriate therapy currently used at an oncological reference center in Colombia. *Biomedica*, 31(1), 70–77. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v32i4.750>
- Cortés, J. A., Cuervo, S. I., Arroyo, P., & Quevedo, R. (2004). Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Revista Colombiana de Cancerología*, 7(4), 5–11.

- Cuervo-Maldonado, S. I., Bermúdez, C. D., Enciso, L., Gómez-Rincón, J. C., Castillo, J. S., Sánchez, R., Ballesteros, M. P., Buitrago, G., Gamboa, Ó. A., Acosta, S., Rivas-Pinedo, P., Quevedo, R., Arroyo, C. P., & Díaz, J. A. (2014). 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 posquimioterapia de alto riesgo. *Revista Colombiana de Cancerología*, 18(4), 186–196.
<https://doi.org/10.1016/j.rccan.2014.06.002>
- Escrinhuela-Vidal, F., Albasanz-Puig, A., Laporte, J., & Gudiol, C. (2019). Update on the infection of the immunocompromised patient Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Official Journal of the Spanish Society of Chemotherapy*, 32, 55–58.
- Figuera Esparza, M., Carballo, M., Silva, M., Figueredo, A., & Avilán, J. (2006). Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas. Microbiological isolates in patients with febrile neutropenia and hematological neoplasias. *Revista Española de Quimioterapia*, 19(3), 247–251.
- Freifeld, A. G., Bow, E. J., Sepkowitz, K. A., Boeckh, M. J., Ito, J. I., Mullen, C. A., Raad, I. I., Rolston, K. V., Young, J. A. H., & Wingard, J. R. (2011). Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. In *Clinical Infectious Diseases* (Vol. 52, Issue 4). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>
- García-Rueda, K. A., Londoño-Castillo, J., Villegas-Sierra, L. E., González-Gomez, M. I., & Correia-Garcia, A. (2020). Diagnóstico microbiológico en neutropenia febril secundaria a

quimioterapia por malignidad hematológica Microbiological diagnosis in febrile neutropenia secondary to chemotherapy for hematologic malignancy. *Acta Médica Colombiana*, 45(1), 1–7.

Garzón, J. R., Isaza, N., Posada, A., Mendez, R., Arenas, J., Ardila, M. P., Cardenas, F., Barrera, V., Moreno, P., Córdoba, I., & Rodríguez, M. N. (2019). Características clínicas y microbiológicas de pacientes con neutropenia febril en un hospital universitario. *Infectio*, 23(4), 347. <https://doi.org/10.22354/in.v23i4.806>

Gonzáles, X., Molina-Gamboa, J., Bolaños-Meade, J., & Villela, L. (2013). Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. ¿Es apropiado el uso de las guías clínicas internacionales en México? *Revista de Hematología*, 14(2), 113–119.

Gustinetti, G., & Mikulska, M. (2016). Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence*, 7(3), 280–297. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1156821>

Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. (2020). *Plan de desarrollo institucional 2020 - 2024 ¡Juntos crecemos!*.

Keng, M. K., & Sekeres, M. A. (2013). Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 8(4), 370–378. <https://doi.org/10.1007/s11899-013-0171-4>

Klastersky, J., de Naurois, J., Rolston, K., Rapoport, B., Maschmeyer, G., Aapro, M., Herrstedt, J., & on behalf of the ESMO Guidelines Committee. (2016). Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, 27(Supplement 5), v111–v118. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw325>

- Kuderer, N. M., Dale, D. C., Crawford, J., Cosler, L. E., & Lyman, G. H. (2006a). Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. <https://doi.org/10.1002/cncr.21847>
- Kuderer, N. M., Dale, D. C., Crawford, J., Cosler, L. E., & Lyman, G. H. (2006b). Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*, 106(10), 2258–2266. <https://doi.org/10.1002/cncr.21847>
- Lathia, N., Mittmann, N., DeAngelis, C., Knowles, S., Cheung, M., Pilotis, E., Shear, N., & Walker, S. (2010). Evaluation of direct medical costs of hospitalization for febrile neutropenia. *Cancer*. <https://doi.org/10.1002/cncr.24773>
- Lobatón, J. F., González, M. E., Aruachán, S. E., Meza, L. A., García, M., Borré, D. P., Paz-Maza, A., Ramírez, R., Pinto, J. C., & Rocha, E. (2020). Caracterización clínico patológica y hallazgos microbiológicos de la neutropenia febril en pacientes oncohematológicos en una clínica privada en la ciudad de Montería – Colombia. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología*, 7(1), 33–41. <https://doi.org/10.51643/22562915.v7.n1.2020.79>
- Lyman, G. H., Abella, E., & Pettengell, R. (2014). Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 90, Issue 3, pp. 190–199). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.12.006>
- Lyman, G. H., Michels, S. L., Reynolds, M. W., Barron, R., Tomic, K. S., & Yu, J. (2010). Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. <https://doi.org/10.1002/cncr.25332>

- Lyman, G. H., Poniewierski, M. S., Crawford, J., Dale, D. C., & Culakova, E. (2015). Cost of Hospitalization in Patients with Cancer and Febrile Neutropenia and Impact of Comorbid Conditions. *Blood*, 126(23), 2089–2089. <https://doi.org/10.1182/blood.v126.23.2089.2089>
- Lyman, G. H., & Rolston, K. V. I. (2010). How We Treat Febrile Neutropenia in Patients Receiving Cancer Chemotherapy. *Journal of Oncology Practice*, 6(3), 149–152. <https://doi.org/10.1200/JOP.091092>
- Madrid, C., Díaz, L., Combariza, J., Gálvez, K., Olaya, V., Ramírez, I., & Donado, J. (2013). Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Revista Chilena de Infectología*, 30(2), 195–201. <https://doi.org/10.4067/S0716-10182013000200010>
- Mandal, P. K., Maji, S. K., Dolai, T. K., De, R., Dutta, S., Saha, S., & Bhattacharyya, M. (2015). Micro-organisms Associated with Febrile Neutropenia in Patients with Haematological Malignancies in a Tertiary Care Hospital in Eastern India. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 31(1), 46–50. <https://doi.org/10.1007/s12288-014-0393-1>
- Muñoz Maya, O. G., Rodelo Vélez, A. M., Carvajal, J. J., González, J. M., & Jaimes Barragán, F. A. (2008). Características clínicas y microbiológicas de los pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas. *Iatreia*, 21(1), s9.
- Rabagliati B, R., Fuentes L, G., Orellana U, E., Oporto C, J., Domínguez M, I., Benítez G, R., Aedo C, I., Ramos G, G., Garrido S, M., & García C, P. (2009). Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Revista Chilena de Infectología*, 26(2), 106–113. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182009000200001>

- Rabagliati, R., Bertín, P., Cerón, I., Rojas, H., Domínguez, I., Vera, Á., Sirj, L., Flores, J., Fernández, P., Pérez, M., & De La Cruz, R. (2014). Epidemiología de neutropenia febril en pacientes adultos con leucemia aguda y linfoma: Estudio de cohorte en hospitales público y privado de Santiago, Chile. *Revista Chilena de Infectología*, 31(6), 721–728.
<https://doi.org/10.4067/S0716-10182014000600013>
- Ramos, P., Sánchez, R., Gamboa, Ó., & Cardona, A. F. (2012). Factores pronósticos relacionados con la mortalidad en pacientes con cáncer y neutropenia febril. *Revista Colombiana de Hematología y Oncología*, 1(4), 15–22.
<https://doi.org/10.51643/22562915.319>
- Schmidt-Hieber, M., Teschner, D., Maschmeyer, G., & Schalk, E. (2019). Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 17(12), 983–995.
<https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1573670>
- Sigurdardottir, K., Digranes, A., Harthug, S., Nesthus, I., Tangen, J.-M., Dybdahl, B., Meyer, P., Hopen, G., Løkeland, T., Grøttum, K., Vie, W., & Langeland, N. (2005). A multi-centre prospective study of febrile neutropenia in Norway: Microbiological findings and antimicrobial susceptibility. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 37(6–7), 455–464. <https://doi.org/10.1080/00365540510038497>
- Trecarichi, E. M., Pagano, L., Martino, B., Candoni, A., Di Blasi, R., Nadali, G., Fianchi, L., Delia, M., Sica, S., Perriello, V., Busca, A., Aversa, F., Fanci, R., Melillo, L., Lessi, F., Del Principe, M. I., Cattaneo, C., & Tumbarello, M. (2016). Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem

resistance in a multicentre prospective survey. *American Journal of Hematology*, 91(11), 1076–1081. <https://doi.org/10.1002/ajh.24489>

Velissaris, D., Karamouzos, V., Lagadinou, M., Pierrakos, C., & Marangos, M. (2019).

Peripheral Inserted Central Catheter Use and Related Infections in Clinical Practice: A Literature Update. *Journal of Clinical Medicine Research*, 11(4), 237–246.

<https://doi.org/10.14740/jocmr3757>

White, L., & Ybarra, M. (2017). Neutropenic Fever. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 31(6), 981–993. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.08.004>

Zimmer, A. J., & Freifeld, A. G. (2019). Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *Journal of Oncology Practice*, 15(1), 19–24.

<https://doi.org/10.1200/JOP.18.00269>

Anexos

Anexo A. Instrumento de Medición



INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



CARACTERIZACIÓN DE EPISODIOS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES ADULTOS CON NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EN EL HUHMP

OBJETIVO GENERAL: Establecer las características clínicas, hallazgos microbiológicos, manejo terapéutico y desenlaces de los episodios de neutropenia febril en los pacientes adultos con neoplasia hematológica secundario a la quimioterapia en el servicio de hospitalización oncológica del HUHMP durante el periodo comprendido entre 1 de julio de 2021 a 31 de diciembre de 2021

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS:

C.C.: _____ Edad: _____ Años Sexo: Hombre: ____ Mujer: ____ Procedencia: _____

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE:

Peso: _____ Kg Talla: _____ m IMC: _____ Kg/m²
Aislamiento: Si: _____ No: _____ Antecedente de neutropenia febril: Si: _____ No: _____

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA NEOPLASIA HEMATOLÓGICA:

Tipo de Neoplasia: ☐ Leucemia Mieloide Aguda ☐ Leucemia Linfoide Aguda ☐ Leucemia Mieloide crónica ☐ Mieloma Múltiple ☐ Linfoma Hodgkin ☐ Linfoma del manto ☐ Linfoma de Burkitt ☐ Leucemia Linfoide Crónica ☐ Linfoma T ☐ Otra: _____		Neutropenia previa a quimioterapia: Si: ____ No: ____ Comorbilidades: ☐ Enfermedad coronaria ☐ Diabetes Mellitus ☐ Enfermedad renal crónica ☐ VIH ☐ Cirrosis ☐ EPOC ☐ Hipertensión arterial ☐ Otra: _____	
Esquema de quimioterapia (QT): ☐ HIDAC ☐ 7 X 3 ☐ R-CHOP ☐ FRALLE ☐ HYPER CVAD ☐ IDA - FLAG ☐ MEC ☐ MATRIX ☐ PETHEMA LAL ☐ IVAC ☐ Otro: _____			
Dispositivo de acceso vascular: ☐ Catéter periférico ☐ Catéter venoso central ☐ Catéter central de inserción periférica ☐ Catéter con reservorio subcutáneo ☐ Otro: _____ Sitio de inserción: _____			

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA NEUTROPENIA FEBRIL (NF)

Fecha inicio de neutropenia: dd mm aa	Fecha de fin de neutropenia: dd mm aa	Duración neutropenia: ____	Número de neutrófilos: Severidad neutropenia: ☐ Leve ☐ Moderada ☐ Profunda
Fecha inicio de QT: dd mm aa	Fecha de inicio de NF: dd mm aa	Días post-QT: ____	
Requerimiento de UCI: Si: ____ No: ____		Documentación microbiológicamente: Si: ____ No: ____	

Foco de infeccioso:

☐ Bacteriemia	☐ Infección de cavidad oral	☐ Infección de tracto urinario
☐ Infección gastrointestinal	☐ Infección de piel y tejidos blandos	☐ Neumonía
☐ Sinusitis	☐ Otro: _____	

INFECCIÓN MICROBIOLÓGICAS DE LA NF:

Etiología infecciosa:

☐ Bacteria Gram positiva
☐ Bacteria Gram negativa
☐ Fúngica
☐ Viral
☐ Parasitaria

Especie: _____

Infección polimicrobiana: Si: ____ No: ____

Resistencia bacteriana: Si: ____ No: ____

Patrón de resistencia bacteriana: _____

Galactomanano:

☐ Positivo ☐ Negativa ☐ No realizado

Prueba SARS-COV-2:

☐ Positiva ☐ Negativa ☐ No realizada

Tipo de prueba: Antígeno: ____ PCR: ____ No aplica: ____

TRATAMIENTO TERAPÉUTICO EMPLEADO

Profilaxis antifúngica: Si: ____ No: ____ Descripción profilaxis: _____

Profilaxis antiviral: Si: ____ No: ____ Descripción profilaxis: _____

Terapia empírica inicial:

Fecha inicio de terapia:

dd mm aa

Cambio de terapia inicial: Si: ____ No: ____

Fecha cambio de terapia:

dd mm aa

Duración del tratamiento inicial: ____ días

Fecha fin de terapia

dd mm aa

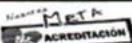
Duración total de la terapia antibiótica: ____ días

DESENLACE

Desenlace: Vivo: ____ Muerto: ____

Causa de muerte: _____

Anexo B. Acta de Aprobación de Comité de Bioética

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: MARZO 2020
	ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001A
		PÁGINA: 1 de 17

ACTA DE APROBACIÓN N° 009-001

Fecha en que fue sometido a consideración del Comité: 28 de septiembre de 2021.

Nombre completo del Proyecto:

“Caracterización de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo”.

Enmienda revisada: Ninguna.

Sometido por: Investigador German Giraldo Bahamón y co-investigadores: Clara Eugenia Alarcón Gil, Arlid Meneses Torres, María Fernanda Leyton Ramírez, María Camila Peña Yanguma, Juan Camilo Salamanca Ome.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo constituyó mediante la Resolución N° 0784 del 07 de Junio de 2019 el Comité de Ética, Bioética e Investigación dando cumplimiento a la Resoluciones 8430 de 1993 y 2378 del 2008, actos administrativos expedidos por el Ministerio de la Protección Social, lo mismo que para obedecer lo dispuesto por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

El Comité de Ética, Bioética e Investigación certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto.

- ☒ (X) Resumen del proyecto.
- ☐ () Protocolo de Investigación.
- ☐ () Formato de Consentimiento Informado.
- ☐ () Protocolo de Evento Adverso.
- ☐ () Formato de recolección de datos.
- ☐ () Folleto del Investigador (si aplica).
- ☐ () Resultado de evaluación por otros comités (si aplica).
- ☒ (X) Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores.

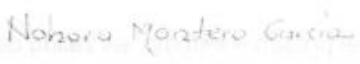
2. El Comité consideró que el presente estudio: es válido desde el punto de vista ético, la investigación se considera de riesgo mínimo para las personas que participan. La investigación se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas.

	FORMATO	
		FECHA DE EMISIÓN: MARZO 2020
	ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN	VERSIÓN: 02
		CÓDIGO: GDI-INV-F-001A
		PÁGINA: 2 de 17

3. El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos del estudio son las adecuadas.
4. El comité puede ser convocado por solicitud de alguno de los miembros que lo conforman o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.
5. El investigador principal deberá:
 - a. Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto, estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del comité de ética bioética e investigación de la Institución excepto cuando sea necesario que comprometa la vida del participante del estudio.
 - b. Avisar cualquier situación imprevista que considere que implica riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
 - c. Poner en conocimiento al Comité de toda información nueva, importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo / beneficio de los sujetos participantes.
 - d. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
 - e. Comprometerse a realizar una retroalimentación en el servicio donde se efectuó la investigación para presentar los resultados del estudio una vez finalizado el proyecto.
 - f. Realizar el informe final de la investigación el cual se debe entregar al Comité en un plazo máximo de un mes después de terminada la investigación.
 - g. Presentar un informe anual del proyecto si el tiempo para su desarrollo es superior a un año.
 - h. Comprometerse con hacer entrega de un artículo publicado en una revista indexada, refiriendo al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo como entidad participante y patrocinadora de la investigación.
 - i. Informar de manera escrita al Comité de Ética, Bioética e Investigación del Hospital Universitario H.M.P si el proyecto avalado va a participar en un evento académico.

Entiendo y acepto las condiciones anteriormente mencionadas por el Comité de Ética, Bioética e Investigación.

Nombre del Investigador: German Giraldo Bahamón


**Firma Presidente Comité de Ética,
Bioética e Investigación**