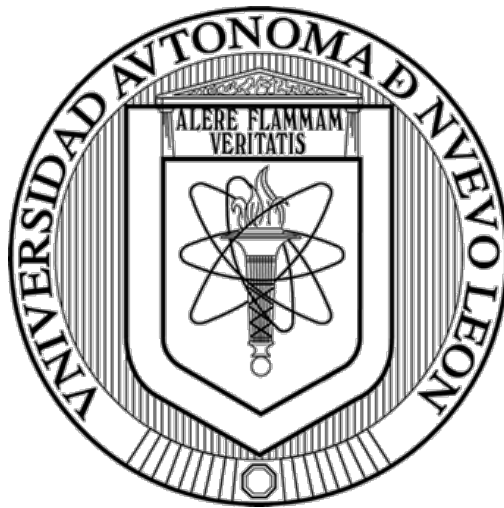


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

"Dr. José Eleuterio González"



**Viabilidad de un sistema de respuesta rápida e inicio de terapia
antibiótica en pacientes con neutropenia febril.**

Por:

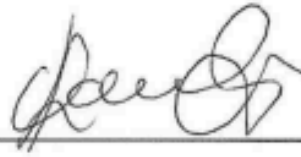
Ana Laura Varela Constantino

Como requisito para obtener el grado de HEMATÓLOGO

Diciembre 2021

“Viabilidad de un sistema de respuesta rápida e inicio de terapia antibiótica en pacientes con neutropenia febril.”

Aprobación de la tesis:



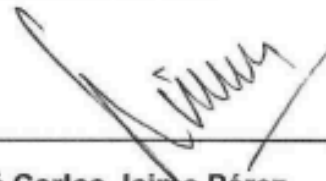
Dra. Olga G. Cantú Rodríguez

Director de tesis



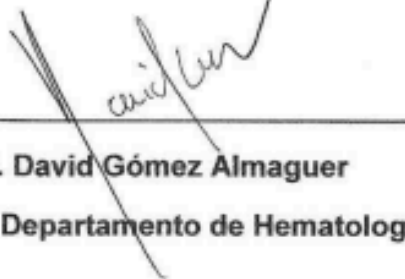
Dra. Perla R. Colunga Pedraza

Co-director de tesis



Dr. José Carlos Jaime Pérez

Coordinador de Enseñanza e Investigación en Hematología



Dr. David Gómez Almaguer

Jefe del Departamento de Hematología

Dr. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

AGRADECIMIENTOS

A mi familia.

A mis maestros y compañeros.

A nuestros pacientes por la confianza.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. Resumen	1
Capítulo II	
2. Introducción	3
Capítulo III	
3. Objetivos	6
Capítulo IV	
4. Hipótesis y justificación	7
Capítulo V	
5. Material y Métodos	8
Capítulo VI	
6. Resultados	13
Capítulo VII	
7. Discusión	19

Capítulo VIII

Página

8. Conclusión 21

Capítulo IX

9. Anexos 22

9.1 Carta Aceptación del Comité de Ética

9.2 Consentimiento informado

9.3 Folleto de Fiebre y Neutropenia (educación al paciente)

9.4 Formato de recolección de datos (paciente ambulatorio)

Capítulo X

10. Bibliografía 30

Capítulo XI

11. Resumen Autobiográfico 35

Tabla de Abreviaturas

FyN	Fiebre y Neutropenia
Abx	Antibiótico
QT	Quimioterapia
TMO	Trasplante de médula ósea
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
LNH	Linfoma no Hodgkin
BLEE	Beta Lactamasa de Espectro Extendido

Índice de Tablas y Figuras

Figura	Página
1. Algoritmo para pacientes incluidos en el protocolo	10
2. Algoritmo de pacientes atendidos en Hematología	11
3. Supervivencia global	19

Tabla	Página
1. Características Demográficas	13
2. Manejo de Neutropenia Febril	15
3. Sitio de Infección	16
4. Aislamientos	17
5. Desenlaces	18

Capítulo I

Resumen

Introducción: La neutropenia febril es una emergencia hematológica que se presenta en pacientes con tratamiento quimioterapéutico o que se someten a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Está asociado a un aumento en la morbi-mortalidad, estancias hospitalarias prolongadas y aumento en los costos. El inicio inmediato de antibiótico suele retrasarse por saturación de salas de urgencias, menor disponibilidad de médicos, enfermeras y desabasto de antibióticos. Ante esta problemática, se busca crear una estrategia eficiente que permita administrar antibiótico de manera rápida y efectiva para obtener mejores desenlaces.

Objetivo: Comparar el tiempo de administración de antibiótico y los desenlaces de estancia hospitalaria y mortalidad en un grupo de intervención inmediata ambulatoria en pacientes con fiebre y neutropenia versus un grupo control.

Material y métodos: Se realizó un estudio clínico, prospectivo, experimental y comparativo de un solo centro que incluye pacientes ambulatorios con diagnóstico de malignidad hematológica o en protocolo de trasplante de médula ósea, que cursen con un episodio de fiebre y neutropenia (definido según criterios de IDSA), entre enero 2020 y octubre 2021. El grupo de intervención recibió antibioticoterapia parenteral en nuestra clínica ambulatoria y el grupo control recibió el tratamiento habitual en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Se analizaron características clínicas, PCR SARS-COV2, hemocultivos, tiempo de inicio de antibiótico, días de estancia hospitalaria y desenlace de los pacientes.

Resultados: Se reclutaron 44 pacientes con criterios de FyN, 21 de ellos con antecedente de trasplante de médula ósea, el resto en tratamiento con quimioterapia. La relación de pacientes que llegaron directamente al servicio de urgencias y los que se atendieron de manera ambulatoria en hematología fue de 1:1. Veintitrés pacientes, recibieron tratamiento en la clínica ambulatoria de hematología; en 19 de ellos (82.6%), se logró aplicar en menos de 60 minutos, en los 4 restantes (17.4%) el tiempo de demora fue menor a 15 minutos. La mediana de tiempo de aplicación fue de 49 minutos (rango 24 - 92 min). Los veintiún pacientes atendidos en el servicio de urgencias recibieron el tratamiento en una mediana de 86 minutos (rango 46 - 540 min). La duración de antibiótico fue de 5 vs 7 días y los días de estancia hospitalaria 0 vs 7 ($p=0.001$). La mortalidad asociada al evento fue similar en ambos grupos; de igual manera, en la supervivencia global a 1 y 3 meses, no hubo diferencias entre los grupos.

Conclusiones: El grupo intervención se asoció con menor tiempo hasta la aplicación de antibiótico y menor estancia hospitalaria, con una supervivencia asociada a evento y global, similar al grupo control. Implementar un protocolo de respuesta rápida en pacientes hematológicos con neutropenia febril es factible en nuestro centro.

Capítulo II

Introducción y antecedentes

Las complicaciones asociadas al tratamiento con quimioterapia se presentan comúnmente en pacientes con neoplasias hematológicas, y producen estancias hospitalarias prolongadas, mayor riesgo de morbi-mortalidad y aumento en los costos para las instituciones. Dentro de las complicaciones más frecuentes, se encuentra la mielosupresión; misma que produce alteraciones cualitativas (funcionales) y cuantitativas en las tres líneas celulares: anemia, neutropenia y trombocitopenia. Neutropenia, se define como una cuenta de neutrófilos absolutos <1500 cel/mL, afectando con mayor frecuencia a pacientes con neoplasias hematológicas que reciben un esquema de quimioterapia de alto riesgo o pacientes que se someten a trasplante de progenitores hematopoyéticos. La duración y profundidad de la neutropenia, expone a los pacientes a mayor riesgo de presentar infecciones, especialmente bacterianas y fúngicas. Es común que estos pacientes, presenten como primer y único síntoma, fiebre. Neutropenia febril se define como una cuenta de neutrófilos absolutos <500 cel/mL (o caída esperada por debajo de 500 cel/mL) y una sola toma de temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o un registro $> 38^{\circ}\text{C}$ sostenido por una hora; y es considerado una urgencia en pacientes hematológicos.

La neutropenia febril, es una emergencia oncológica que se presenta aproximadamente en 8 de cada 1000 pacientes que se encuentran en tratamiento con quimioterapia mieloablativa. Está asociada a un aumento en la morbilidad (20-30%) y la mortalidad (8%-10%), especialmente en aquellos pacientes con hemocultivos positivos (mortalidad

aproximada del 15%). Además, se ha descrito que el costo promedio por hospitalización en países occidentales es de \$15,000 USD. Recientemente se realizó un estudio en el que se comparó el costo entre el tratamiento ambulatorio y el tratamiento intrahospitalario de la neutropenia febril en nuestra localidad, encontrándose un costo medio para el tratamiento ambulatorio de 10,796.22 \$ MXN (~570 \$ USD), y para el intrahospitalario de 41,160.34 \$ MXN (~2170 \$ USD). Por tal motivo y considerando el impacto que tiene este padecimiento en pacientes que reciben quimioterapia, la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) creó en el año 2000, un índice que predice el riesgo de mortalidad y clasifica cada evento de fiebre y neutropenia en riesgo alto, intermedio y bajo. Este índice se basa en una serie de factores tales como: Extensión de la enfermedad, gravedad de los síntomas, ausencia de hipotensión, ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, presencia de tumor sólido o infección fúngica, deshidratación, inicio ambulatorio de la fiebre y edad mayor de 60 años. Basados en este índice varias guías (ESMO, ASCO, NCCN) recomiendan el seguimiento de diferentes regímenes de tratamiento, dependiendo de la severidad del padecimiento.

En el tratamiento de pacientes con bajo riesgo elegibles para manejo ambulatorio, el régimen de elección consiste en una fluoroquinolona más amoxicilina-ácido clavulánico (o clindamicina en caso de alergia a los betalactámicos) tomando en consideración que el paciente presente adecuada tolerancia a la vía oral, no haya recibido anteriormente fluoroquinolonas como profilaxis y la tasa de resistencia sea menor a 20% en la localidad. Los pacientes clasificados con alto riesgo, deben ser tratados de manera intrahospitalaria con antibióticos de amplio espectro. Las guías sugieren revisar la

epidemiología local basados en las resistencias bacterianas y los organismos encontrados con mayor frecuencia. Si se logra identificar un microorganismo específico el tratamiento se ajusta a la duración y recomendaciones estándar contra el agente; en casos sin aislamiento, se puede continuar manejo antibiótico hasta la recuperación de la cuenta total de neutrófilos (igual o > 500 células/mm³) o hasta la recuperación clínica del paciente (>3 días afebril y sin aislamiento bacteriano).

Una de las variables más importantes en la atención de pacientes con fiebre y neutropenia es el uso temprano de antibióticos, y se ha relacionado con mejor supervivencia. Sin embargo, el tratamiento inmediato para pacientes con neutropenia febril en países en vías de desarrollo, como el nuestro, puede ser complicado debido a la saturación de salas de urgencias, menor disponibilidad de médicos y enfermeras, desabasto de antibióticos, poca disponibilidad de insumos, entre otros, provocando mayores complicaciones y gastos, tanto a los pacientes como a las instituciones. Por lo tanto, la morbilidad y mortalidad infecciosa es tratable y prevenible. En pacientes pediátricos, existe la iniciativa “hora dorada” en la que se observa que posterior a educación de pacientes y equipo de enfermería, es posible iniciar tratamiento en la primera hora de la identificación de la fiebre.

Existen muy pocos estudios en nuestro país que documenten la prevalencia de los microorganismos más comunes que causan bacteriemia primaria en pacientes con neutropenia febril, así como la incidencia de las complicaciones más frecuentes de este padecimiento. No existen artículos publicados sobre estrategias para el tratamiento de adultos con neutropenia febril en nuestro contexto.

Capítulo III

Objetivos

Objetivo primario: Determinar la factibilidad de un protocolo de respuesta rápida para inicio de antibiótico en pacientes con neutropenia febril; determinada por la capacidad del equipo de hematología para administrar la primera dosis de antibiótico dentro de la primera hora (a partir de primer contacto).

Objetivos secundarios:

- Describir desenlaces de interés clínico y epidemiológico incluyendo:
 - Días de estancia intrahospitalaria
 - Número de pacientes con ingreso al servicio de terapia intensiva
 - Mortalidad a 30 días
 - Principales microorganismos aislados y su frecuencia
- Comparar los desenlaces entre ambos grupos de pacientes

Capítulo IV

Hipótesis y Justificación

HIPÓTESIS ALTERNA (H1)

Los pacientes con fiebre y neutropenia tienen mejores desenlaces y menor estancia hospitalaria cuando se inicia antibiótico en la primera hora.

HIPÓTESIS NULA (H0)

En los pacientes con fiebre y neutropenia, el tiempo de inicio de antibiótico no modifica los desenlaces.

JUSTIFICACIÓN:

La morbi-mortalidad en pacientes con fiebre y neutropenia puede disminuir con la aplicación de antibióticos dentro de la primera hora. A través de este estudio, se busca una solución al verificar su factibilidad en el Servicio de Hematología.

Capítulo V

Materiales y Métodos

Descripción de diseño: Se realizó un estudio clínico, prospectivo, experimental y comparativo de un solo centro. Se incluyeron a todos los pacientes con criterios de fiebre y neutropenia en tratamiento con quimioterapia o en protocolo de trasplante de progenitores hematopoyéticos en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” en el periodo comprendido entre enero 2020 y octubre 2021.

Características de la población: Pacientes en manejo ambulatorio con diagnóstico demostrable por patología y/o citometría de flujo de neoplasias hematológicas tratados en el Hospital Universitario o en protocolo de trasplante de progenitores hematopoyéticos, que cursen con un episodio de fiebre y neutropenia.

El protocolo fue sometido y aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” (clave HE20-00007). Todos los participantes estuvieron de acuerdo y firmaron consentimiento informado.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico demostrable (patología y/o citometría de flujo) de una neoplasia hematológica maligna.
- Pacientes con tratamiento antineoplásico o en protocolo de TMO en el Hospital Universitario.

- Pacientes en manejo ambulatorio.
- Contar con al menos un episodio documentado o sospechado de fiebre (definido como registro de temperatura aleatoria de $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o un registro $> 38^{\circ}\text{C}$ sostenido por una hora).
- Pacientes con al menos un episodio de fiebre en las últimas 48 horas previas a su llegada al departamento de hematología.
- Neutropenia documentada al ingreso y definida como: Neutrófilos absolutos < 500 cel/mL.
- Firma de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que presenten episodio de neutropenia febril durante hospitalización.
- Pacientes que presenten alguna condición inmediata que ponga en peligro la vida.
- Pacientes que hayan presentado fiebre previo a las 48 horas establecidas.

Criterios de eliminación

- Pacientes que no firmen consentimiento informado
- Pacientes en los que por cualquier motivo no se tenga hora inicial de medicamento.

Procedimiento:

Los pacientes que cumplan con las características de inclusión y que se presenten al servicio de Hematología, serán evaluados (bromearía hemática y Antígeno SARS COV2) y se tomarán hemocultivos, para ser incluidos en el protocolo de estudio. Se

realizará un estudio piloto con la finalidad de iniciar terapia antibiótica dentro de los primeros 60 minutos a partir del primer contacto.

- Brazo A: Pacientes atendidos en el servicio de Hematología (pacientes que acuden entre las 9:00 y las 15:00 horas).
- Brazo B: Pacientes atendidos en el servicio de Urgencias (aquellos que acuden entre las 15:01 y las 8:59 horas). En éstos pacientes no se realizará ninguna intervención; únicamente recabaremos datos del expediente médico.

Figura 1. Algoritmo para pacientes incluidos en el protocolo

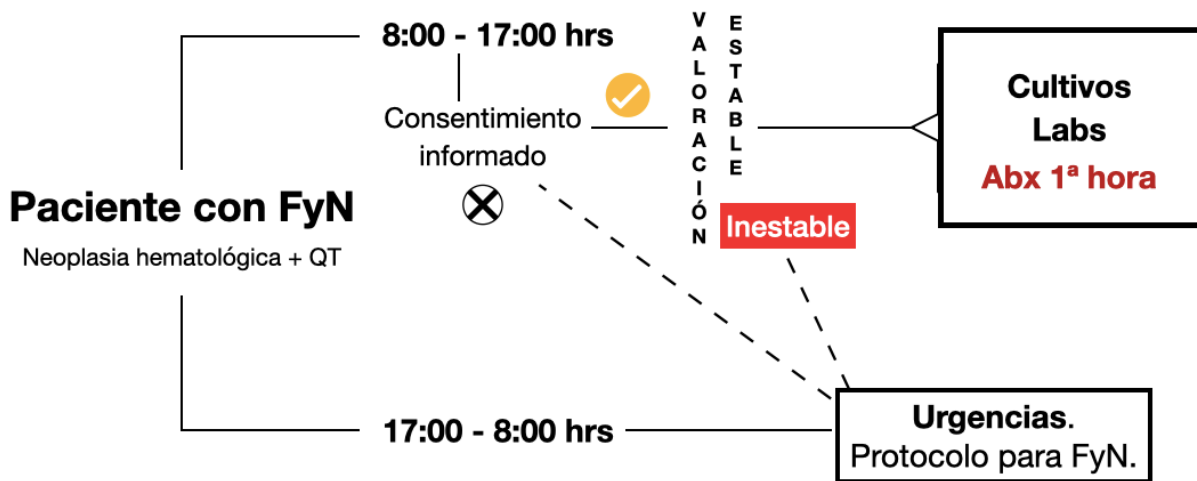
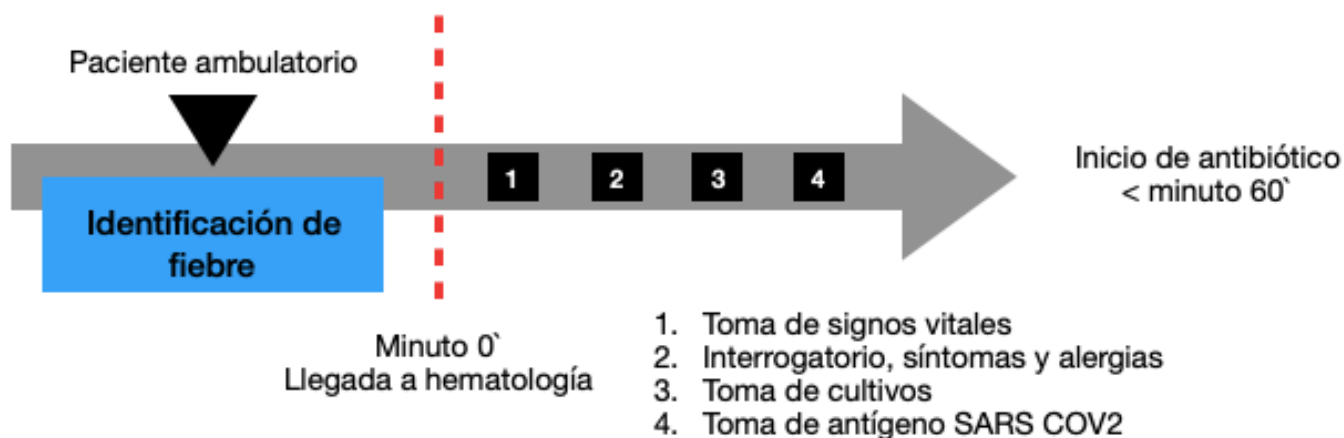


Figura 2. Algoritmo de seguimiento para pacientes atendidos en el servicio de Hematología



Desenlaces

- **Desenlace primario:** Factibilidad definida como la frecuencia de inicio de antibióticos dentro de una hora a partir de primer contacto.
- **Desenlaces secundarios:**
 - Toma de hemocultivos antes del inicio de antibióticos
 - Aislamiento microbiano y susceptibilidades
 - Duración de tratamiento antibiótico
 - Eventos adversos asociados a la administración de antibióticos (CTCAE v5.)
 - Deterioro clínico ambulatorio (desarrollo de sepsis grave y/o choque séptico)
 - Días de estancia intrahospitalaria
 - Número de pacientes que requirieron ingreso al servicio de terapia intensiva
 - Mortalidad a 30 días

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con SPSS v.20.

El análisis descriptivo para las variables categóricas utilizó porcentajes y frecuencias; las variables cuantitativas fueron reportadas como medianas. La supervivencia global se comparó con curvas de Kaplan y Meier.

Capítulo VI

Resultados

Se reclutaron 44 pacientes con criterios de FyN, 21 de ellos con antecedente de trasplante de médula ósea, el resto en tratamiento con quimioterapia. La relación de pacientes que llegaron directamente al servicio de urgencias (Brazo B) y los que se atendieron de manera ambulatoria en hematología (Brazo A) fue de 1:1. La mediana de edad global fue de 37.5 años (rango 16 - 67); específicamente en el brazo A la mediana fue de 38 años (19 - 67 años) y en el brazo B de 37 años (16 - 64 años). Se incluyeron 28 hombres (63.6%) y 16 mujeres (36.4%); se observó la misma distribución en ambos grupos.

Tabla 1. Características demográficas

Variable	Global n=44	Hematología n=23 <i>Brazo A</i>	Urgencias n=21 <i>Brazo B</i>
Edad, mediana (rango)	37.5 (16-67)	38 (19-67)	37 (16-64)
Género			
Masculino, n(%)	28 (63.6)	14 (60.9)	14 (66.7)
Femenino, n (%)	16 (36.4)	9 (39.1)	7 (33.3)
Tratamiento			
Quimioterapia, n(%)	28 (63.6)	17 (73.9)	11 (52.3)
Transplante, n(%)	16 (36.3)	6 (26)	10 (47.6)

En los pacientes en tratamiento con quimioterapia (n=23), el diagnóstico más común asociado a evento de FyN fue leucemia aguda (n=9) 4 pacientes en inducción con esquema de primera línea y los otros 5 con enfermedad refractaria o en recaída. En

segundo lugar, Linfoma no Hodgkin (n=7), 3 de ellos en tratamiento de primera línea (R-CHOP), el resto en recaída o refractarios. De los 21 pacientes que se encontraban en protocolo de trasplante de progenitores hematopoyéticos y presentaron FyN, el tipo de trasplante en el que más se observaron episodios, fue haploidéntico (n=10) y los días que representaron mayor riesgo fue entre el día +8 y el día +10 posterior a la infusión de células. En el 97.7% de los pacientes se documentó neutropenia grave (neutrófilos absolutos <500 cel/mL), y sólo en un paciente (2.2%) se observó una cifra de 800 neutrófilos absolutos, pero se esperaba una caída a <500 cel/mL en los próximos días, por lo que se incluyó en el estudio.

Veintitrés pacientes, recibieron tratamiento en la clínica ambulatoria de hematología; en 19 de ellos (82.6%), se logró aplicar en menos de 60 minutos, en los 4 restantes (17.4%) el tiempo de demora fue menor a 15 minutos; con excepción de un paciente en quien no se logró aplicar Vancomicina de manera ambulatoria por desabasto y tuvo que ser aplicada en el hospital. La mediana de tiempo de aplicación fue de 49 minutos (rango 24 - 92 min). Los veintiún pacientes atendidos en el servicio de urgencias recibieron el tratamiento en una mediana de 86 minutos (rango 46 - 540 min). El 100% de los pacientes del brazo A, recibió Amikacina intramuscular o intravenosa y en 8 de ellos se agregó Vancomicina (9 con indicación, pero 1 no se logró aplicar por desabasto). En el grupo B, todos los pacientes recibieron carbapenémico (19 pacientes cubiertos con Imipenem y 2 con Meropenem) y en 11 pacientes, se agregó Vancomicina.

Tabla 2. Comparación en el manejo de Neutropenia Febril.

Manejo	Hematología (rango)	Urgencias (rango)	Valor de P (<0.05)
Tiempo hasta inicio de antibiótico (minutos)	49 (24-92)	86 (46-540)	0.027
Duración de tratamiento antibiótico (días)	5 (5-50)	7 (5-37)	0.345
Estancia hospitalaria (días)	0 (0-50)	7 (2-42)	0.001

La duración de antibiótico fue de 5 vs 7 días y los días de estancia hospitalaria 0 vs 7 ($p=0.001$). En el brazo A, 13 de los 23 pacientes, continuaron antibiótico de manera ambulatoria (posterior a valoración por residente de hematología), el esquema más común utilizado fue Amoxicilina/ácido clavulánico por 5 - 7 días, además de antibióticos profilácticos (levofloxacino, voriconazol o itraconazol y aciclovir). El resto de los pacientes ($n=10$) fueron hospitalizados después de recibir antibiótico en hematología; todos éstos pacientes continuaron manejo con carbapenémico hasta resolución de la fiebre (72 horas afebril) o hasta cumplir esquema propuesto. Siete pacientes permanecieron hospitalizados por más de 10 días (3 en el brazo A y 4 en el B), 28.5% ($n=2$) fallecieron secundario al evento de neutropenia febril (ambas defunciones fueron pacientes pos-trasplante de médula ósea, uno con diagnóstico de Leucemia aguda mieloide y el segundo con diagnóstico de anemia aplásica y falla primaria al trasplante). Los 5 pacientes restantes, egresaron por mejoría clínica.

La toma de hemocultivos se logró en todos los pacientes que se incluyeron en el estudio, el aislamiento de microorganismos específicos fue del 27.3% (n=11). El microorganismo que se aisló con mayor frecuencia fue *Escherichia coli*, en 3 pacientes del grupo A y en 7 del grupo B; es importante tomar en cuenta que de éstos 10 pacientes con *E.coli*, el 70% fue BLEE (beta lactamasa de espectro extendido). Sólo se aisló en un paciente presencia de *Pseudomonas aeruginosa*. En los 32 pacientes restantes (72.7%) no se identificó agente causal.

Tabla 3. Sitio de infección.

Sitio (foco) de infección	Global (frecuencia)	Hemato n (%)	Urgencias n (%)
Oído	1	1 (4.3)	0 (0)
Mucositis	6	4 (17.3)	2 (9.5)
Vías respiratorias superiores	4	3 (13)	1 (4.7)
Tejidos blandos	2	0 (0)	2 (9.5)
Vías respiratorias inferiores	1	0 (0)	1 (4.7)
Genitourinario	1	0 (0)	1 (4.7)
Otro	1	0 (0)	1 (4.7)
No identificado	27	15 (65.2)	13 (61.9)

Tabla 4. Microorganismos aislados.

Microorganismo causal	Global (frecuencia)	Hemato n (%)	Urgencias n (%)
E. coli	3	0 (0)	3 (42.8)
E. coli BLEE	7	3 (75%)	4 (57%)
Pseudomonas aeruginosa	1	1 (25%)	0 (0)

Durante el desarrollo del protocolo se realizó un ajuste debido a la pandemia; se inició la toma de antígeno para SARS-COV2 en todos los pacientes. Únicamente se identificó un caso positivo, mismo que llevó manejo ambulatorio, sin requerimiento de oxígeno suplementario. Se observó un caso de contagio de SARS COV2 intrahospitalario en una paciente que fue tratada como parte del brazo A y posteriormente internada; recibió manejo de soporte en el área para pacientes COVID, no presentó complicaciones ni requerimientos de oxígeno; a su egreso continuó con tratamiento para enfermedad de base (R-CHOP para LNH).

La mortalidad asociada al evento global fue del 16.2% (n=7 pacientes), de éstos pacientes, 5 defunciones fueron asociadas a choque séptico, 1 a toxicidad por quimioterapia y 1 por complicaciones postrasplante (hemorragia intracraneal por trombocitopenia refractaria). No hubo diferencia en el número de defunciones entre ambos brazos.

Tabla 5. Desenlaces.

Desenlace	Hematología n=23 <i>Brazo A</i>	Urgencias n=21 <i>Brazo B</i>	Valor de P
Alta Sólo con manejo ambulatorio Hospitalización	13 (56.5) 10 (43.5)	0 (0) 21 (100)	<0.001
Muerte asociada al evento, n (%)	3 (13)	4 (19)	0.698

De la misma manera, en la supervivencia global a 1 y 3 meses, no hubo diferencias entre los grupos. A 3 meses, la mortalidad fue del 30% (n=13), la causa principal fue progresión de la enfermedad y complicaciones relacionadas a trasplante de médula ósea (enfermedad de injerto contra huésped agudo, falla secundaria asociada a infección por citomegalovirus y malignidad secundaria). Únicamente un paciente de los 43 reclutados requirió ingreso a la unidad de terapia intensiva, el desenlace fue desfavorable. Se debe aclarar que varios de nuestros pacientes, cumplían criterios para ser tratados en la unidad de cuidados intensivos, sin embargo por falta de espacio en las instalaciones, no fue posible.

Figura 3. Supervivencia global

Capítulo VII

Discusión

El inicio de terapia antibiótica de manera oportuna en pacientes con FyN es una medida necesaria para mejorar sus desenlaces. Esta descrito que hasta en el 70% de los pacientes, no se logrará aislar un microorganismo causal, pero en aquellos que sí, los más comunes son: *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*. La toma de cultivos y el aislamiento de microorganismos en cada hospital ayudan a la selección óptima de antibióticos. En nuestro estudio, similar a lo descrito en la literatura, en el 72% de pacientes no se logró aislar agente causal. Del 28% con microorganismo aislado, la mayoría fue por *E. coli* BLEE. Este protocolo, requirió asesoría del servicio de infectología para la apropiada selección de antibiótico para los pacientes. Acorde a las resistencias y aislamientos en la localidad además de su fácil acceso y vía de administración; se decidió utilizar amikacina y solo modificar en caso de alergia específica al medicamento. En contraparte, todos los pacientes que ingresaron directamente al servicio de urgencias, recibieron carbapenémico.

Posterior al inicio de la pandemia SARS COV-19 a finales de 2019, se realizaron ajustes y modificaciones a nivel mundial. Los pacientes Hemato-oncológicos con citopenias presentan un riesgo mayor de complicaciones agudas así como secuelas. La adecuada estratificación e identificación de síntomas se agregó a los retos para el manejo en éste grupo vulnerable de pacientes. En el caso específico de nuestro proyecto, una prueba de COVID-19 (antígeno) se agregó al tamizaje. Nuevas propuestas sobre manejo de FyN empiezan a presentarse en hospitales que trabajan

con pacientes hematológicos de alto riesgo. En el estudio presente, se observó una baja incidencia de pacientes con infección por Covid, el manejo se logró de manera ambulatoria y sin complicaciones.

A diferencia de los pacientes pediátricos, en los que está descrito que con la aplicación de la “la hora dorada” hay mejoría en la supervivencia, el presente estudio no alcanzó relevancia estadística en cuanto a mortalidad. En el futuro, sería útil estudiar en brazos separados a los pacientes que recibieron TMO vs los pacientes con QT de inducción para determinar si la mortalidad en alguno de los grupos se ve afectada con el inicio temprano de antibioticoterapia.

Es importante destacar que la población estudiada, cuenta con múltiples factores de riesgo que requieren hospitalización, entre ellos: infecciones, recaída de la enfermedad de base, falla primaria o secundaria a TMO, enfermedad de injerto contra huésped, entre otras, mismas que están asociadas a una alta mortalidad. La falta de acceso a servicio de Terapia Intensiva, es un área de oportunidad para el tipo de pacientes que manejamos en el servicio de Hematología.

Capítulo VIII

Conclusiones

El sistema de respuesta rápida e inicio de antibiótico en pacientes neutropénicos es un proyecto factible y útil en nuestro centro. En el grupo de intervención, el tiempo de aplicación de antibiótico fue menor al de urgencias; al igual que los días de estancia hospitalaria, aunque la supervivencia global y la relacionada a evento fueron similar.

Los días de estancia hospitalaria en pacientes inmunosuprimidos, los protegen de infecciones intrahospitalarias graves o resistentes.



Vigilar las resistencias locales, es parte de nuestra responsabilidad para poder iniciar el antibiótico adecuado a los pacientes; del mismo modo, al ser un grupo con antecedente de profilaxis, es común que incluso en los pacientes ambulatorios los microorganismos tengan resistencias.

Establecer el proyecto de manera permanente en el servicio de Hematología del Hospital Universitario, es una medida sencilla, accesible y con impacto positivo para la atención de nuestros pacientes.

Capítulo IX

Anexos

Anexo 1. Carta de autorización del Comité de Ética

 UANL UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN	 FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO
---	--

DRA. OLGA GRACIELA CANTÚ RODRÍGUEZ.
Investigador principal
Servicio de Hematología
Presente.-

Estimada Dra. Cantú Rodríguez:

Le informo que nuestro Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: "Viabilidad de un sistema de respuesta rápida e inicio de terapia antibiótica en pacientes con neutropenia febril" el cual quedó registrado en con la clave **HE20-00007**, participando además el Dr. David Gómez Almaguer, Dra. Ana Laura Varela Constantino, Dr. Adrián Camacho Ortiz, Dr. Andrés Gómez de León, Dra. Irma Guadalupe Concepción Obregón Saldívar, Est. Alan Contreras Arce, Dr. Nelson Josafat López Flores y el Dr. César Barrera Salinas como Co-Investigadores.

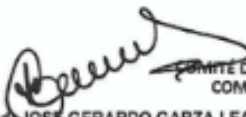
De igual forma el siguiente documento:


- Protocolo escrito en extenso, versión 2.0 de fecha Febrero del 2020.
- Formato de consentimiento informado, versión 3.0 de fecha Febrero del 2020.

Le reitero que es su obligación presentar a este Comité de Ética en Investigación un informe técnico parcial a más tardar el día en que se cumpla el año de emisión de este oficio, así como notificar la conclusión del estudio.


Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior esté debidamente consignado, en caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el beneficio y seguridad de todo el personal y sujetos en investigación.

Atentamente,
"Alere Flamman Veritatis"
Monterrey N.L., 03 de Marzo de 2020


COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
DR. med. **JOSE GERARDO GARZA LEAL**
Presidente del Comité de Ética en Investigación



Comité de Ética en Investigación
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzales s/n, Col. Miras Centra, C.P. 64460, Monterrey, N.L., México
Teléfonos: 01 8329 4050, Ext. 2070 a 2074. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com


September 15, 2017

Anexo 2. Copia del Consentimiento informado utilizado



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Estudio	"Viabilidad de un sistema de respuesta rápida e inicio de terapia antibiótica en pacientes con neutropenia febril"
Nombre del Investigador Principal	Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez
Servicio / Departamento	Servicio de Hematología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Teléfono de Contacto	81 83486136 / 81 8186939257
Persona de Contacto	Dra. Olga Graciela Cantú Rodríguez
Versión de Documento	V.3.0
Fecha de Documento	Febrero 2020

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

1.-¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

Los pacientes con enfermedades malignas de la sangre que presentan con fiebre y una cuenta disminuida de glóbulos blancos de la sangre, es decir, baja en su sistema de defensa contra infecciones, tienen un mayor riesgo de sufrir complicaciones serias que ponen en riesgo su vida y pueden aumentar su mortalidad. Para limitar este riesgo, es necesario ante la presencia de esto el manejo oportuno con antibióticos capaces de combatir a la posible infección responsable de esto. El propósito de este estudio es evaluar y determinar la capacidad de desarrollar un programa de atención rápida, con el fin de administrar antibiótico en la primera hora de aparición de la fiebre, cuando esto ocurra en el horario de atención de consulta a pacientes que acuden con fiebre y baja en su cuenta de glóbulos blancos a la consulta del Servicio de Hematología del Hospital Universitario, y poder comparar los resultados de la evolución de los pacientes contra los que reciben atención directa en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario, esto fuera del horario de atención de consulta del Servicio de Hematología. La investigación en la que Usted participará es importante, porque con los resultados obtenidos se espera conocer si se puede dar atención rápida a los pacientes que acuden a Hematología, y si esto reduce los riesgos de complicaciones serias en estos casos.

2.-¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 24 meses. Se incluirán 30 participantes del Hospital Universitario.

La duración del tratamiento de cada sujeto de investigación será determinada por el tiempo en el que ocurre

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero sin Cof. Altras Centro,
C.P. 64460 Monterrey, N.L., México
Tels.: 8348-8136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-3717
www.hematologia-uanel.com

1
Formato de Consentimiento Informado V 3.0



la recuperación de la cuenta de glóbulos blancos de la sangre hasta llegar a una cuenta normal, además de la desaparición de la fiebre y de cualquier otro síntoma que se hubiera presentado junto con ella. Este período de tiempo es variable y depende de cada paciente y su respuesta al tratamiento, puede ser tan corto como menos de 7 días, o prolongarse por más de un mes, particularmente en casos que requieran manejo en el hospital.

3.-¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?

El médico del estudio revisará que usted cumpla con los siguientes requisitos antes de considerar su ingreso al estudio de investigación.

- Ser mayor de 18 años de edad
- Tener una enfermedad maligna de la sangre que haya sido previamente diagnosticada con los estudios necesarios para ello.
- Estar en tratamiento de quimioterapia ambulatorio en el Hospital Universitario de la UANL.
- Presentar al menos un episodio documentado o sospechado de fiebre (definido como registro de temperatura aleatoria de igual o mayor a 38.3 grados centígrados o un registro mayor a 38 grados centígrados sostenido por una hora)
- Tener disminución en su cuenta de glóbulos blancos en el examen de sangre documentada a su ingreso y definida como una cuenta absoluta total menor a 500 células por microlitro

No podrá participar en el estudio si es menor de edad, presenta este episodio de cuenta baja de glóbulos blancos febril durante hospitalización y/o presenta alguna condición inmediata que ponga en peligro la vida

4.-¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Usted puede participar en este estudio de investigación de dos formas, como paciente atendidos en el servicio de Hematología (pacientes que acuden entre las 9:00 y las 15:00 horas de lunes a viernes, excepto días festivos oficiales) en este caso su tratamiento consistirá en aplicación de antibiótico el cual, podrán ser amikacina, meropenem o vancomicina, según lo requiera las condiciones de cada paciente durante la primer hora luego de la notificación de la presencia de fiebre a su médico del servicio. El manejo médico estándar no se modificará, es el mismo en base al padecimiento del paciente.

También puede participar como paciente atendido en el servicio de Urgencias (aquellos que acuden entre las 15:01 y las 8:59 horas de lunes a viernes o en cualquier horario de sábado, domingo, o día festivo) en este caso no se realizará ninguna intervención distinta al protocolo normal de atención para paciente en hospital con fiebre y cuenta baja de glóbulos blancos; únicamente se recabarán datos del expediente médico.

5.-¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



Solo se realizarán estudios o procedimientos distintos a su manejo ordinario si usted recibe atención ambulatoria en el servicio de hematología, si es ese el caso, al inicio del estudio los procedimientos que se le realizarán serán la toma de dos hemocultivos y estudios de laboratorio para conocer las cuentas de las células de su sangre (biometría hemática) y cómo funcionan su hígado y sus riñones (perfil bioquímico). Para esto se requieren de 6 a 8 cucharadas de sangre.

Si usted recibe atención en urgencias del hospital recibirá el tratamiento ya establecido para casos como el suyo.

6.-¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted da su consentimiento para participar, se le realizará el manejo médico estándar así como los procedimientos requeridos, si es atendido en el Servicio de Hematología se le tomarán exámenes de sangre y se aplicará una dosis de antibiótico antes de decidir si continuará su manejo estándar ambulatorio o en hospitalización según su condición clínica, además de que en cualquier de las posibles participaciones que tuviera se revisará su expediente clínico y seguimiento.

7.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los riesgos de los procedimientos del estudio para quien reciba atención ambulatoria son las posibles reacciones alérgicas al uso de antibiótico, o la molestia que puede generar la punción de su vena para obtener las muestras necesarias para sus exámenes de sangre.

8.-¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?

Los posibles beneficios por la realización de este estudio son la creación de un sistema de respuesta rápida al manejo de casos como el suyo que podrían disminuir el riesgo de complicaciones graves para los pacientes con fiebre y cuenta baja de glóbulos blancos.

9.-¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?

Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea. En lugar de este estudio, puede acudir al Servicio de Urgencias, para recibir el manejo médico indicado.

10.-¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

No habrá costos para Usted por participar en este estudio.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION



SERVICIO DE HEMATOLOGIA
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Miras Centro,
C.P. 64480 Monterrey, N.L. México
Tels.: 8348-6126, 8348-6510 y 8675-6716 Fax: 8675-6717
www.hematologia-uanel.com

Formato de Consentimiento Informado V 3.0



Se realizarán pruebas o procedimientos que son parte de este estudio, los cuales serán pagados por el médico del estudio si recibe atención ambulatoria en el Servicio de Hematología. El médico del estudio le proporcionará a Usted el medicamento para su manejo ambulatorio en el Servicio de Hematología sin costo durante este estudio.

El costo de la atención habitual de su padecimiento de base no será incluido dentro de los gastos cubiertos por este protocolo.

11.-¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

12.-¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

13.-¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

No se almacenarán muestras de sangre o tejidos.

14.-¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

15.-¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento.

16.- ¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?



SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centes,
C.P. 64460 Monterrey, N.L., México
Tels.: 8348-6136, 8348-8510 y 8675-6718 Fax: 8675-6717
www.hematologia-uanel.com

Formato de Consentimiento Informado V 3.0



Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



SERVICIO DE HEMATOLOGIA
 Av. Francisco I. Madero s/n Col. Mitras Centro,
 C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
 Tels.: 8348-8136, 8348-8510 y 8675-8718 Fax: 8675-8717
 www.hematologia-uanel.com



La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

18.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación a sus derechos como paciente.

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 64460
Teléfonos: 83294050 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Anexo 3. Folleto de Educación al paciente sobre Fiebre y Neutropenia

Tengo fiebre ¿Qué hago?

ACTÚA RÁPIDO.

Ven a consulta de hematología y sigue los pasos para avisar al equipo.

VEN EN CUANTO DETECTES FIEBRE, **NO LO DEJES PASAR.**



¿Aún tienes dudas?

Platica con tu doctor durante la consulta.

Contacto:

81-8348-6136 y 81-8348-8510

Servicio de Hematología UANL

¡CUÍDATE!

1. No comas cosas de la calle
2. Todo alimento cocido, desinfectado y lavado
3. Agua hervida
4. No salir a lugares con mucha gente
5. Lavado de manos
6. Cubrebocas para venir al hospital

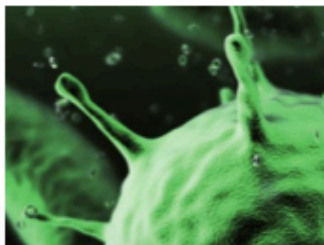
FIEBRE Y NEUTROPENIA

Centro Oncológico Contra el Cáncer.
UANL.



El sistema inmune

Esta formado por múltiples *células de defensa*; mismas que se encargan de protegernos de los microorganismos del medio ambiente.



¿Qué es neutropenia?

Es una **COMPLICACIÓN** de la **QUIMIOTERAPIA** en la que las células de defensa bajan.

¿Qué riesgos tengo?

Cuando las defensas bajan, estamos expuestos a **CUALQUIER INFECCIÓN**.

¿Cómo me doy cuenta?

En éstos casos, el paciente puede presentar como **ÚNICO síntoma:**

FIEBRE.

Temperatura axilar **MAYOR** o **IGUAL** a **38°C**

¿Cómo se toma la temperatura?

1. Colocar el termómetro en la axila.
2. Presionar el brazo contra el termómetro.
3. Esperar 5 min.
4. Revisar termómetro, en caso de registro de 38°C o más, venir al Hospital.

Anexo 4. Formato de recolección de datos del paciente febril que acude a Hematología

Formato Hematología

FIEBRE Y NEUTROPENIA

px:

Datos del paciente:

Nombre:

Edad:	Género:
-------	---------

Diagnóstico:

episodio febril:

QT:	Ciclo:
-----	--------

Abx recientes:	Hospitalizaciones recientes:
----------------	------------------------------

Alergias:

Datos de protocolo:

Hora de llegada:

Hora de aplicación de abx:

Tiempo total:

Hemocultivos:	+	-	No se toma
Abx:			Modificación por alergia.
Manejo:		Ambulatorio	Hospitalización

Capítulo X

Bibliografía

1. Rivas-Llamas R, Best-Aguilera C, Fernández-Figueroa YM, et al. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev. Hematol Mex* 2014;15:S207-S268.
2. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al; ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2016 Sep;27(suppl 5):v111-v118.
3. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer.* 2004 Jan 15;100(2):228-37.
4. Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep.* 2013 Dec;8(4):370-8.
5. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.* 2000 Aug;18(16):3038-51.
6. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2013 Feb 20;31(6):794-810.

7. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, et al; National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 Nov 1;10(11):1412-45.
8. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 May 10;36(14):1443-1453.
9. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):e56-93.
10. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol*. 2017 Dec;4(12):e573-e583. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30211-9. Epub 2017 Nov 15. PMID: 29153975.
11. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2005 Apr 1;40 Suppl 4:S246-52.
12. Cantú-Rodríguez OG, González-Martínez A, Garza-Acosta AC, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D. Tratamiento ambulatorio de la neutropenia febril, evaluación de costo y efectividad. *Hematol Méx*. 2017 jul;18(3):105-113.

13. Gonzalez ML, Aristizabal P, Loera-Reyna A, et al. The Golden Hour: Sustainability and Clinical Outcomes of Adequate Time to Antibiotic Administration in Children with Cancer and Febrile Neutropenia in Northwestern Mexico. *JCO Glob Oncol*. 2021 May;7:659-670.
14. Laporte-Amargos J, Gudiol C, Arnan M, Puerta-Alcalde P, et al. Efficacy of extended infusion of β -lactam antibiotics for the treatment of febrile neutropenia in haematologic patients: protocol for a randomised, multicentre, open-label, superiority clinical trial (BEATLE). *Trials*. 2020 May 18;21(1):412.
15. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 Jul;58(7):3799-803.
16. Ornelas-Sánchez M, Nuño-Vázquez L, Loera-Reyna A, et al. The "Golden Hour": a capacity-building initiative to decrease life-threatening complications related to neutropenic fever in patients with hematologic malignancies in low- and middle-income countries. *Blood Adv*. 2018 Nov 30;2(Suppl 1):63-66.
17. Rosa RG, Goldani LZ, dos Santos RP. Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropaenia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2014 May 23;14:286.
18. Rivas-Ruiz R, Villasis-Keever M, Miranda-Novales G, et al. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropaenic event. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 19;3(3):CD009031.

19. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 20;35(18):2082-2094.
20. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract*. 2019 Jan;15(1):19-24.
21. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2017 Nov;96(11):1775-1792.
22. Ecrihuela-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A, Gudiol C. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Rev Esp Quimioter*. 2019 Sep;32 Suppl 2(Suppl 2):55-58.
23. Cooksley T, Font C, Scotte F, et al. Emerging challenges in the evaluation of fever in cancer patients at risk of febrile neutropenia in the era of COVID-19: a MASCC position paper. *Support Care Cancer*. 2021 Feb;29(2):1129-1138.

Capítulo XI

Resumen Autobiográfico

Datos personales:

Nacida en la Ciudad de México, el 18 de diciembre de 1989.

Educación:

Primaria a preparatoria: Egresada del Colegio Oxford.

Medicina: Egresada de la Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle (generación 2014).

Medicina interna: Hospital Médica Sur (2017 - 2018).

Actualmente, residente de Hematología clínica del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” (2019-2021).