



Contribución Especial

Manejo multidisciplinario de la Neutropenia Febril: Consenso Institucional. Lima, Perú.

Multidisciplinary Management of Febrile Neutropenia: Consensus Statement. Lima, Peru

Cindy Alcarraz^{1,a}, Fradis Gil-Olivares^{2,b}, Claudia Banda-Flores^{3,c}, Connie Rabanal-Carretero^{1,a}, Carlos Seas-Ramos^{3,c}, Theresa Ochoa-Woodell^{4,d}, Juan García-León^{5,e}, Tatiana Saldarriaga-Valiente^{6,f}, Antonio Carrazco-Yalán^{6,f}, Shirley Quintana-Truyenque^{1,a}, César Samanez-Figari^{1,a}, Alfredo Aguilar^{1,a}, Karina Aliaga^{2,a}

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.142.1087>

RESUMEN

Introducción: Brindar recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible para el manejo multidisciplinario de la neutropenia febril. El desarrollo abarcó las etapas: aprobación de la conformación del Grupo Elaborador (GE); búsqueda de GPC; análisis y síntesis de la evidencia que llevó a la formulación de las recomendaciones, diseño del documento consenso, revisión interna. Todas las fases fueron llevadas a cabo mediante reuniones de panel a través del uso de plataformas virtuales durante 03 meses. Se utilizó el sistema "GRADE" para establecer la fuerza y dirección de las recomendaciones. Se formularon 28 recomendaciones sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en pacientes oncohematológicos. Los temas abordados han sido relacionados a: correcta evaluación; diagnóstico oportuno, tratamiento antibiótico adecuado, vacunación contra influenza y neumococo, administración de factor estimulante de colonias y manejo especial en pacientes pediátricos para diagnóstico, tratamiento.

Palabras Clave: Consenso; neutropenia febril; manejo multidisciplinario; Sistema GRADE (Fuente: DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Background: To provide recommendations based on the best available scientific evidence for the multidisciplinary management of febrile neutropenia. The development included the stages: approval of the creation of the Working Group (WG); CPG search; analysis and synthesis of the evidence that led to establishing the recommendation of the selected CPGs, design of the consensus document, internal review. All phases were carried out through panel meetings using virtual platforms during 03 months. The "GRADE" system was used to establish the strength and direction of the recommendations. The recommendations cover the prevention, diagnosis and treatment of febrile neutropenia in oncohematological patients. Twenty-eight recommendations were developed. The topics approached were: correct evaluation; timely diagnosis, adequate antibiotic treatment, vaccination against influenza and pneumococcus, administration of colony-stimulating factor and special management of pediatric patients for diagnosis, treatment.

Keywords: Consensus; febrile neutropenia; interdisciplinary communication; GRADE Approach. (Source: DeCS-BIREME).

FILIACIÓN

1. Servicio de Oncología Clínica, AUNA, Lima, Perú.
2. Unidad de Guías de Práctica Clínica, AUNA, Lima, Perú.
3. Servicio de Enfermedades Infecciosas y Tropicales, AUNA, Lima, Perú.
4. Servicio de infectología Pediátrica, AUNA, Lima, Perú.
5. Servicio de Oncología Pediátrica, AUNA, Lima, Perú.
6. Servicio de Hematología, AUNA, Lima, Perú.
 - a. Médico Oncólogo.
 - b. Médico Cirujano.
 - c. Médico Infectólogo.
 - d. Médico Infectólogo Pediatra.
 - e. Médico Oncólogo Pediatra.
 - f. Médico Hematólogo.

ORCID

1. Cindy Alcarraz / [0000-0001-8488-8171](https://orcid.org/0000-0001-8488-8171)
2. Fradis Gil-Olivares / [0000-0002-9231-6023](https://orcid.org/0000-0002-9231-6023)
3. Claudia Banda-Flores / [0000-0002-6729-5443](https://orcid.org/0000-0002-6729-5443)
4. Connie Rabanal-Carretero / [0000-0002-7807-3731](https://orcid.org/0000-0002-7807-3731)
5. Carlos Seas-Ramos / [0000-0001-7067-9141](https://orcid.org/0000-0001-7067-9141)
6. Theresa Ochoa-Woodell / [0000-0002-3227-3906](https://orcid.org/0000-0002-3227-3906)
7. Juan García-León / [0000-0001-6974-0806](https://orcid.org/0000-0001-6974-0806)
8. Tatiana Saldarriaga-Valiente / [0000-0002-1622-4370](https://orcid.org/0000-0002-1622-4370)
9. Antonio Carrazco-Yalán / [0000-0003-2506-2454](https://orcid.org/0000-0003-2506-2454)
10. Shirley Quintana-Truyenque / [0000-0002-1879-2486](https://orcid.org/0000-0002-1879-2486)
11. César Samanez-Figari / [0000-0003-3755-9513](https://orcid.org/0000-0003-3755-9513)
12. Alfredo Aguilar / [0000-0001-8325-2446](https://orcid.org/0000-0001-8325-2446)
13. Karina Aliaga / [0000-0002-1495-4396](https://orcid.org/0000-0002-1495-4396)

CORRESPONDENCIA

Fradis Gil-Olivares

EMAIL

fradisgl@gmail.com

CONFLICTOS DE INTERÉS

No hubo conflictos de interés en el desarrollo del documento institucional por parte de los autores.

FINANCIAMIENTO

La elaboración del Consenso hasta la etapa de su publicación fue financiada por la Dirección Científica Académica de AUNA.

REVISIÓN DE PARES

Recibido: 06/12/2020

Aceptado: 30/04/2021

COMO CITAR

Alcarraz, C., Gil-Olivares, F., Banda-Flores, C., Rabanal-Carretero, C., Seas-Ramos, C., Ochoa-Woodell, T., García-León, J., Saldarriaga-Valiente, T., Carrazco-Yalán, A., Quintana-Truyenque, S., Samanez-Figari, C., Aguilar, A., & Aliaga, K. Manejo multidisciplinario de la Neutropenia Febril: Consenso Institucional. Lima, Perú. Revista Del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo, 2021, 14(2), 236 - 241. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2021.142.1087>



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Versión Impresa: ISSN: 2225-5109

Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731

Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa

OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

INTRODUCCIÓN

La neutropenia es uno de los factores más importantes de riesgo de infección en el paciente oncológico. Se le define como un conteo absoluto de neutrófilos menor de 1.000 neutrófilos/mcL; un conteo de 500 neutrófilos/mcL, o menos, y puede elevar el riesgo de desarrollo de infecciones^(1,3). La neutropenia severa, definida como el conteo absoluto de neutrófilos de 100 neutrófilos/mcL o menos aumenta aún más el riesgo de infección. La rapidez con que descienden los neutrófilos y la duración de la neutropenia son también factores críticos. Comúnmente el primer y único síntoma de infección es la fiebre lo cual lleva en oncología a pensar en neutropenia febril⁽⁴⁻⁷⁾.

Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) definen fiebre como una temperatura oral aislada mayor que 38,3°C, o 38,0°C mantenida al menos durante una hora. La temperatura axilar es una media de 0,6°C menor que la temperatura oral. Aproximadamente 30% a 60% de los pacientes neutropénicos que presentan fiebre se les detecta una infección establecida u oculta. Entre 10% a 20% o más de los pacientes con recuento de neutrófilos menor a 100 elementos/mcL desarrollarán una bacteriemia. Así, la fiebre es la principal y, algunas veces, la única manifestación de infecciones severas los pacientes oncohematológicos con neutropenia que están desarrollando un proceso infeccioso⁽⁸⁾.

La fiebre en el paciente con neutropenia no debería solamente ser atribuida a reacciones a hemoderivados, a fármacos o a la propia enfermedad, porque puede postergar el inicio del tratamiento necesario con consecuencias potencialmente desastrosas. La infección puede ocurrir en

un paciente con neutropenia y sin que haya fiebre, y la ausencia de fiebre no debe retardar el tratamiento si se sospecha infección. La fiebre también puede estar suprimida o disminuida por agentes inmunosupresores que sean parte del régimen terapéutico, especialmente los corticoides y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Sin embargo, los pacientes con infección usualmente tienen fiebre a pesar del uso de estos agentes^(2,3,7).

Por ello, el presente documento busca consolidar un conjunto de recomendaciones analizadas y consensuales por un equipo multidisciplinario de médicos de la Red AUNA para guiar el manejo de los pacientes oncológicos con neutropenia febril a nivel institucional.

METODOLOGÍA

El proceso de elaboración del protocolo fue desarrollado mediante una metodología de consenso tomando en cuenta la literatura revisada y reuniones de panel del grupo elaborador (GE). Las reuniones fueron llevadas a cabo por un espacio de 03 meses y se contó con un GE multidisciplinario que discutió durante este periodo las recomendaciones encontradas, así como la evidencias que sustentaba dichas recomendaciones y su utilidad en nuestro contexto.

Conformación del GE

La elaboración de la GPC fue llevada a cabo por el Grupo Elaborador (GE). El GEG estuvo conformado por un equipo multidisciplinario de médicos expertos en oncología clínica, oncología pediátrica, hematología, enfermedades infecciosas y tropicales, infectología pediátrica y medicina

Tabla 1. Características de las GPC incluidas para la elaboración del consenso.

OEG	GPC	METODOLOGÍA	JERARQUIZACIÓN DE LA EVIDENCIA	AÑO DE PUBLICACIÓN
European Society for Medical Oncology	Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 2016	Esta guía de práctica clínica se desarrolló de acuerdo con los procedimientos operativos estándar de la ESMO para el desarrollo de guías de práctica clínica, http://www.esmo.org/Guidelines/	No se ha establecido una jerarquía dentro de las recomendaciones que plantea la GPC	2016
National Comprehensive Cancer Network	Prevention and Treatment of Cancer-related infections: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2019.	Según nivel de evidencia y consenso con $\geq 85\%$ de los miembros del panel).	Categorías de evidencia y consenso 1, 2A, 2B y 3	2019
Infectious Disease Society of America.	Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Disease Society of American Clinical Practice Guideline Update. 2018.	Se realizó una búsqueda sistemática y evaluó la evidencia, se llegó a un consenso con respecto a las opiniones del panel.	No se ha establecido una jerarquía dentro de las recomendaciones que plantea la GPC	2018
American Society of Clinical Oncology.	Guidance Statement for the Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Patients Receiving Cancer-Directed Therapy in Central America and the Caribbean. 2020.	Se utilizó la metodología GRADE para el desarrollo de las recomendaciones	Se jerarquizó según GRADE	2020
Sociedad Española de Oncología Médica	SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018).	Consenso de un panel de diez expertos en el manejo de pacientes inmunodeprimidos con tumores sólidos.	Sistema IDSA	2018

Tabla 2. Evaluación de calidad metodológica de las GPC de neutropenia febril usando la herramienta AGREE II

Nº	Guía de práctica clínica	Calidad Global (%)	Recomendaría para su uso
1	Clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018)	88	Sí, con modificaciones
2	Clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018)	78	Sí, con modificaciones
3	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	88	Sí, con modificaciones
4	Guidance Statement for the Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Patients Receiving Cancer-Directed Therapy in Central America and the Caribbean	72	Sí, con modificaciones
5	Management of febrile neutropaenia	76	Sí, con modificaciones

Tabla 3. Indicadores formulados por el GE para el seguimiento y medición de adherencia a las recomendaciones.

Tipo de Indicador	Indicador	Fórmula de Indicador	Valor esperado
Proceso	Adherencia al tratamiento antimicrobiano empírico en pacientes con neutropenia febril	$\frac{\text{Número de pacientes con neutropenia febril que han recibido tratamiento antimicrobiano empírico según las recomendaciones del protocolo institucional}}{\text{Número de pacientes con neutropenia febril que han recibido tratamiento antimicrobiano empírico}} \times 100$	> 80%
Proceso	Adherencia al tratamiento antimicrobiano dirigido en pacientes con neutropenia febril	$\frac{\text{Número de pacientes neutropenia febril que han recibido tratamiento antimicrobiano dirigido según las recomendaciones del protocolo institucional}}{\text{Número de pacientes neutropenia febril que han recibido tratamiento antimicrobiano dirigido}} \times 100$	> 80%
Proceso	Duración de tratamiento antimicrobiano según diagnóstico de infección	$\frac{\text{Número de pacientes neutropenia febril que han recibido tratamiento antibiótico durante el tiempo indicado según las recomendaciones del protocolo}}{\text{Número de pacientes con neutropenia febril que han recibido tratamiento antibiótico}} \times 100$	> 80%

basada en evidencias.

Estrategia, Búsqueda Sistemática y Evaluación AGREE II

Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos científicas: PubMed a través Medline, Trip database, y repositorios de instituciones elaboradores de Guías de Práctica Clínica (GPC). Los términos de búsqueda empleados fueron: (((protocol[Title]) OR (guidance[Title])) OR (clinical practice guideline[Title])) AND (febrile neutropenia[Title]) Filtros: “in the last 10 years”. La selección se realizó en base a un consenso formal considerando el año de publicación y de actualización, así como el contar con un proceso metodológico que describa la jerarquización de la evidencia empleada⁽⁸⁻¹²⁾. (Ver tabla 1).

La evaluación de la calidad metodológica de las GPCs se realizó utilizando el instrumento AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation), este proceso de evaluación fue realizado por dos miembros del Equipo GPC. Se consideró a una GPC adecuada para adaptar su recomendación, cuando obtuvo una calificación global del 1 al 7 > 4 y un puntaje > 60% en al menos uno de los siguientes

dominios del AGREE II: AGREE II: alcance y objetivos (dominio 1), rigor metodológico (dominio 3) o aplicabilidad (dominio 5). Finalmente, 05 GPCs alcanzaron una calificación satisfactoria, de las cuales se tomaron recomendaciones de manejo, y se mantuvo el nivel de evidencia mencionada en cada guía. La evaluación AGREE II se realizó mediante la plataforma MyAGREE plus (<https://www.agreerust.org>). (ver tabla 2).

Revisión, síntesis y discusión de la evidencia

Se realizó la revisión de los temas y recomendaciones que abordan las GPC evaluadas. Se establecieron durante las sesiones de panel por plataformas virtuales los mecanismos de adopción, contextualización o exclusión de los temas o recomendaciones de las GPC dependiendo del alcance que iba a tener el consenso institucional. En los casos donde hubo dudas sobre la inclusión o contextualización de la recomendación o no se llegaba a un consenso durante las discusiones de panel se recurrió a la revisión de los artículos primarios que sustenten la recomendación.

Formulación y Graduación de las Recomendaciones

La formulación de las recomendaciones se llevó a cabo

durante las sesiones de panel del GEG luego de la revisión y análisis de la evidencia encontrada. Para la graduación de la recomendación (fuerza y dirección) se utilizó el sistema GRADE que brinda 4 criterios para graduar las recomendaciones basado en la calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias así como costes y uso de recursos: Fuerte a favor (Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se recomienda hacerlo), Débil a favor (Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Se sugiere hacerlo), Fuerte en contra (Las consecuencias indeseables sobrepasan las consecuencias deseables. No se recomienda hacerlo), Débil en contra (Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. No se sugiere hacerlo)

Indicadores de adherencia y actualización del Consenso Institucional

Con respecto a adherencia el GE decidió construir 03 indicadores factibles de medir y que permitan evaluar la adherencia al Consenso institucional (Ver tabla 3). La actualización del documento técnico se realizará cada 2 años. La actualización se realizará en un periodo menor cuando existan: Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales, reciente aprobación de drogas por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA, indicaciones consideradas en el documento técnico que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

Entidad Financiadora

Financiado por el grupo AUNA. Los puntos de vista o intereses de la entidad financiadora no han influenciado en el contenido de la guía ni en las recomendaciones finales.

RECOMENDACIONES (Ver tabla 4)

1. Diagnóstico

1.1. Datos en la Historia Clínica: anamnesis, Examen Físico

Revisión de la Evidencia y consenso del GE

El GEG discutió las recomendaciones establecidas en las GPC de SEOMS, NCC, IDSA, ESMO y ASCO y se incluyeron las 04 primeras recomendaciones de la GPC por considerarse importantes para basar el diagnóstico y posterior estrategia terapéutica a seguir. Su vez se resalta la importancia de incluir el mapa microbiológico institucional que permite establecer una antibioticoterapia siguiendo un perfil microbiológico y antibiograma propio. Además, tomando en cuenta que las recomendaciones deben ser seguidas por la mayoría de los médicos a nivel institucional se estableció que la fortaleza y la dirección de la recomendación sean "Fuerte a favor".

1.2. Obtención de Hemocultivos

Revisión de la Evidencia y consenso del GE

En el caso de hemocultivos el GE incluyó 02 recomendaciones (recomendación 05 y recomendación 06) basadas en las GPC de SEOMS, NCC, IDSA, ESMO sobre la obtención de dos hemocultivos antes de inicio de antibioticoterapia como en el seguimiento de la paciente de no responder al tratamiento inicial. El GE pudo constatar que ambas recomendaciones están protocolizadas tanto por los médicos especialistas que realizan las solicitudes de exámenes de apoyo al diagnóstico como por el equipo de laboratorio clínico que toma las muestras; sin embargo, debido a que la sensibilidad de los hemocultivos disminuye después de la administración de antibióticos se consideró: fortaleza y la dirección de la recomendación sea "Fuerte a favor" en la primera recomendación y "Débil a favor" en la segunda recomendación.

2. Tratamiento y terapias profilácticas

2.1. Antibioterapia

Revisión de la Evidencia y consenso del GE

Con respecto a la antibioticoterapia se incluyeron 09 recomendaciones (recomendaciones del 7 al 15) extraídas de las GPC de SEOMS, NCC, IDSA, ESMO. Las recomendaciones estuvieron dirigidas al inicio de la terapia antibiótica, la terapia empírica a seguir, la terapia dirigida según los patrones de sensibilidad, la duración y la vigilancia intrahospitalaria o domiciliaria. Durante las discusiones con respecto a la duración de la antibioticoterapia no se consideró establecer un periodo estándar debido a que ello depende de muchos factores como son el órgano infectado, el antibiótico que vaya a ser usado, la recuperación del paciente. Además, se precisó conveniente la inclusión de que haya participación del servicio de infectología para guiar la terapia antimicrobiana que va a prescribir el médico tratante (13-20). Por ello, las recomendaciones 7, 8, 9, 10, 14, 15 fueron pautadas como "Fuerte a favor" y las recomendaciones 11, 12, 13 fueron establecidas como "Débil a favor".

2.2. Terapias profilácticas

Revisión de la Evidencia y consenso del GE

Con respecto a las terapias profilácticas, luego de la revisión de las GPC de SEOMS, NCC, IDSA, ESMO se decidió incluir 02 recomendaciones (recomendación 16 y 17) con respecto a la vacunación contra la influenza y el neumococo; se incluyó también 02 recomendaciones (recomendación 18 y 19) relacionados a la administración del factor estimulante de colonias por su eficacia demostrada como profiláctico en pacientes con neutropenia febril y su disponibilidad a nivel nacional; además, se incluyeron 02 recomendaciones (recomendación 20 y 21) con respecto a la administración de antimicrobianos como profilaxis. Las 06 recomendaciones fueron planteadas como "Fuertes a favor". (21-23)

3. En casos de pacientes pediátricos

En el caso de pacientes pediátricos se discutió las recomendaciones de la GPC de ASCO y la evidencia primaria que sustenta a la GPC.

3.1. Exámenes de apoyo al diagnóstico

Revisión de la Evidencia y consenso del GE

El GE decidió incluir 02 recomendaciones (Recomendación 22 y 23) correspondientes a la realización de análisis de orina y de radiografía de tórax. Estas recomendaciones fueron discutidas y se recurrió a la evidencia primaria para poder incluirlas ante lo difícil que puede resultar la implementación de

solicitar urocultivos periódicos o los riesgos de realizar radiografías de tórax en pacientes pediátricos con enfermedades oncohematológicas(24, 25). Por ello, se estableció que la primera recomendación mencionada fuera débil a favor y la segunda fuerte a favor.

3.2. Terapia antimicrobiana

Revisión de la Evidencia y consenso del GE

Se incluyeron 05 recomendaciones con respecto al tipo de antimicrobianos a utilizar, al des-escalamiento de los mismos o intensificación de los mismos de acuerdo al cuadro clínico o análisis de laboratorios y al uso de antifúngicos (que son infecciosas frecuencias en pacientes pediátricos oncológicos). Cuatro de estas

Tabla 4. Recomendaciones formuladas por el GEG con fuerza y dirección de la recomendación.

N°	Recomendaciones	Fuerza y Dirección de recomendación
1	Realizar una historia clínica detallada que incluya el tipo de quimioterapia administrada, infecciones previas, tratamiento antibiótico previo, uso de esteroides, procedimientos quirúrgicos previos, y antecedente de alergias	Fuerte a favor
2	Evaluar los aislamientos microbianos previos y la susceptibilidad antes de iniciar la antibioticoterapia	Fuerte a favor
3	Evaluar la terapia profiláctica antimicrobiana que el paciente ha recibido.	Fuerte a favor
4	Considerar el mapa microbiológico institucional para la elección de la terapia antimicrobiana inicial	Fuerte a favor
5	Obtener 02 hemocultivos previo al inicio de antibioticoterapia y de otros focos probables según evaluación clínica	Fuerte a favor
6	Obtener 02 hemocultivos en pacientes que persisten febriles pese a la terapia antimicrobiana instalada y en aquellos pacientes con deterioro clínico	Débil a favor
7	Administrar antibioticoterapia inmediata (<1 hora) en pacientes con neutropenia febril y alto riesgo de complicaciones	Fuerte a favor
8	Iniciar terapia con beta-lactámicos que tengan actividad contra Pseudomonas (piperazilina/ tazobactam, meropenem, cefepime)	Fuerte a favor
9	En pacientes con alergia a B-lactámicos, realizar interconsulta a la especialidad de infectología para el manejo antimicrobiano.	Fuerte a favor
10	Dirigir el tratamiento antimicrobiano ni bien se tengan los patrones de sensibilidad.	Fuerte a favor
11	Iniciar antibioticoterapia oral con vigilancia ambulatoria en pacientes con neutropenia febril y bajo riesgo de complicaciones	Débil a favor
12	Mantener la terapia antibiótica empírica como mínimo por 05 días en pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo, aunque no se haya encontrado un foco infeccioso.	Débil a favor
13	La duración de la terapia antimicrobiana deberá ser pautaada por infectología	Débil a favor
14	Hospitalizar a pacientes con neutropenia febril que no hayan presentado mejoría luego de 48 horas de tratamiento antibiótico empírico ambulatorio o con deterioro clínico	Fuerte a favor
15	En pacientes con neutropenia febril que persisten febriles a pesar de la terapia antimicrobiana realizar evaluación clínica exhaustiva, uso de biomarcadores e imágenes (TEM) para decidir cobertura adicional	Fuerte a favor
16	Indicar vacunación contra la influenza en pacientes con neoplasia maligna sólida, enfermedad oncológica activa, que estén próximos a recibir quimioprofilaxis o pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos	Fuerte a favor
17	Indicar vacunación contra neumococo en pacientes con neoplasias sólidas, enfermedad oncológica activa, que estén próximos a recibir quimioprofilaxis o pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos	Fuerte a favor
18	Administrar factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) como tratamiento profiláctico en pacientes con alto riesgo de neutropenia febril	Fuerte a favor
19	Administrar factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) como tratamiento profiláctico en pacientes que no presenten alto riesgo (Ver cuadro 02) de neutropenia febril según los factores de riesgo del paciente	Fuerte a favor
20	En pacientes con factores de riesgo de infección de microorganismos específicos se administrará profilaxis dirigida según evaluación clínica, exposición previa a antibióticos y resultado de pruebas auxiliares de diagnóstico	Fuerte a favor
21	Usar profilaxis antibiótica solamente en paciente oncológico con neutropenia y alto riesgo de complicaciones	Fuerte a favor
22	Realizar análisis de orina y urocultivos periódicos en pacientes pediátricos que hayan presentado neutropenia febril.	Débil a favor
23	Realizar radiografía de tórax en pacientes pediátricos con neutropenia febril solamente si presentan síntomas respiratorios.	Fuerte a favor
24	Iniciar antibioticoterapia con betalactámicos anti pseudomonas, cefalosporinas de cuarta generación o carbapenémicos en pacientes pediátricos con neutropenia febril.	Fuerte a favor
25	En pacientes con diagnóstico de neutropenia febril que continúen inestables agregar al régimen de tratamiento antibiótico inicial un segundo antimicrobiano que cubra bacterias resistentes ya sean Gram-negativos, Gram-positivos o anaerobios tomando en cuenta el mapa microbiológico local.	Fuerte a favor
26	Valorar des-escalamiento antibiótico guiado por cultivos luego de 72 horas de que el paciente pediátrico tenga respuesta al tratamiento por cuadro clínico o análisis de laboratorios	Débil a favor
27	Intensificar el régimen de tratamiento antibiótico empírico inicial que cubra bacterias resistentes ya sean Gram-negativos, Gram-positivos o anaerobias en caso de que haya persistencia de fiebre en pacientes pediátricos con diagnóstico de neutropenia febril	Fuerte a favor
28	En pacientes pediátricos con alto riesgo de infección fúngica administrar caspofungina o anfotericina B liposomal como tratamiento antifúngico empírico	Fuerte a favor

recomendaciones fueron establecidas como “fuerte a favor” a excepción de la recomendación 26 que brinda lineamientos con respecto al des-escalamiento antibiótico debido a que luego de revisada la evidencia primaria, experiencias locales y de los integrantes del panel de expertos es difícil realizar una valoración en la mayoría de casos que vaya acorde a la recomendación(26, 27).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and preventive measures for febrile neutropenia. *Pharmacy and therapeutics* [Internet]. 2018 [cited 2020 oct 19];43(4):228-232. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5871243/>.
- Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013;8(4):370-378. doi:10.1007/s11899-013-0171-4.
- Kebudi R, Kizilocak H. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(3):204-209. doi:10.2174/1573396314666180508121625.
- Patel K, West HJ. Febrile Neutropenia. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1751. doi:10.1001/jamaoncol.2017.1114.
- Ferreira JN, Correia LRBR, Oliveira RM, Watanabe SN, Possari JF, Lima AFC. Managing febrile neutropenia in adult cancer patients: an integrative review of the literature. *Rev Bras Enferm*. 2017;70(6):1301-1308. doi:10.1590/0034-7167-2016-0247.
- Escrihuela-Vidal F, Laporte J, Albasanz-Puig A, Gudiol C. Update on the management of febrile neutropenia in hematologic patients. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2019 [cited 2020 oct 19];32 Suppl 2(Suppl 2):55-58. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6755372/>.
- Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;90(3):190-199. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.12.006.
- Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, Gleason C, Hawley DK, et al. Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Disease Society of American Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(14):1443-1453. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6211.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v111-v118. doi: 10.1093/annonc/mdw325.
- Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, Blouin G, Camins BC, Casper C, et al. Prevention and Treatment of Cancer-related infections: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(7):882-913. doi: 10.6004/jnccn.2016.0093.
- Melgar M, Reljic T, Barahona G, Camacho K, Chang A, Contreras J, et al. Guidance Statement for the Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Patients Receiving Cancer-Directed Therapy in Central America and the Caribbean. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:508-517. doi: 10.1200/JGO.19.00329.
- Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, Mata E, Biosca M, Custodio A, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):75-86. doi: 10.1007/s12094-018-1983-4.
- Schmidt-Hieber M, Teschner D, Maschmeyer G, Schalk E. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17(12):983-995. doi:10.1080/14787210.2019.1573670.
- Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(1):5-22. doi: 10.1093/jac/dkl425.
- Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2006) 57, 176-189. doi:10.1093/jac/dki448.
- Yahav D, Paul M, Fraser A, Sariv N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:338-48. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70109-3.
- N. Horita A, Y. Shibata, H. Watanabe, H. Namkoong, T. Kaneko. Comparison of antipseudomonal b-lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2017;23(10):723-729. doi: 10.1016/j.cmi.2017.03.024.
- Heussel CP, Kauczor H-U, Ullmann AJ. Pneumonia in neutropenic patients. *Eur Radiol*. 2004;14(2):256-71. doi:1007/s00330-003-1985-6.
- Kern WV, Marchetti O, Drgona L, Akan H, Aoun M, Akova M, et al. Oral antibiotics for fever in low-risk neutropenic patients with cancer: a double-blind, multicenter trial comparing single daily moxifloxacin with twice daily ciprofloxacin plus amoxicillin-clavulanic acid combination therapy - EORTC infectious diseases group trial XV. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1149-56. doi: 10.1200/JCO.2012.45.8109.
- Pherwani N, Ghayad JM, Holle LM, Karpiuk EL. Outpatient management of febrile neutropenia associated with cancer chemotherapy: risk stratification and treatment review. *Am J Health Syst Pharm*. 2015;72(8):619-31. doi: 10.2146/ajhp140194.
- Virizuela JA, Carratalà J, Aguado JM, Vicente D, Salavert M, Ruiz M, et al. Management of infection and febrile neutropenia in patients with solid cancer. *Clin Transl Oncol*. 2016; 18(6):557-70. doi: 10.1007/s12094-015-1442-4.
- Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):979-95. doi: 10.7326/0003-4819-142-12_part_1-200506210-00008.
- Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, Castagnola E, Groll AH, Steinbach WJ, et al. Galactomannan, β-D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction-Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(10):1340-1348. doi: 10.1093/cid/ciw592.
- Mori R, Yonemoto N, Fitzgerald A, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Diagnostic performance of urine dipstick testing in children with suspected UTI: a systematic review of relationship with age and comparison with microscopy. *Acta Paediatr*. 2010;99(4):581-584. doi:10.1111/j.1651-2227.2009.01644.x.
- Phillips RS, Lehrnbecher T, Alexander S, Sung L. Updated systematic review and meta-analysis of the performance of risk prediction rules in children and young people with febrile neutropenia. *PLoS One*. 2012;7(5):e38300. doi:10.1371/journal.pone.0038300.
- Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis LL, Sung L. Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2016;34(17):2054-2060. doi:10.1200/JCO.2015.65.8591.
- Loeffen EA, Te Poele EM, Tissing WJ, Boezen HM, de Bont ES. Very early discharge versus early discharge versus non-early discharge in children with cancer and febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD008382. doi: 10.1002/14651858.CD008382.pub2.