

# **TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

**TITULACIÓN: MÁSTER EN ENFERMEDADES  
INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL**



**UNIVERSITAS**  
*Miguel*  
*Hernández*

**ADHERENCIA A LAS GUÍAS DE PRÁCTICA  
CLÍNICA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO  
CON FIEBRE NEUTROPÉNICA ATENDIDO  
EN URGENCIAS.**

**AUTORA: ÁNGELA GAGO EZQUERRO**

**TUTOR: FRANCISCO JOVER**

## **Introducción**

La adherencia a las guías de diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril (NF) en Urgencias de hospitales comarcales apenas ha sido estudiada. Los estudios sobre el efecto del tiempo de administración del antibiótico muestran resultados dispares. El objetivo de este estudio es investigar la adherencia a diferentes aspectos de las guías en un hospital comarcal, su impacto en la mortalidad, ingreso en UCI o estancia hospitalaria.

## **Métodos**

Se identificaron retrospectivamente pacientes diagnosticados de NF en Urgencias. Se recogieron datos sobre adecuación del tiempo hasta administración de antibiótico, tipo de antibiótico y ámbito de tratamiento. Se investigó la asociación entre la falta de adherencia, mortalidad e ingreso en UCI mediante el test de Chi<sup>2</sup>. Mediante regresión logística se identificaron factores predictores de mala adherencia.

## **Resultados**

Se incluyeron 110 pacientes. De ellos 46 (41,8%) recibieron antibioterapia inadecuada, hubo retraso en su administración mayor de una hora en 92 (83,7%) y 69 casos (62,7%) fueron tratados en un ámbito inadecuado. El 100% de los pacientes atendidos ingresaron. El ámbito de tratamiento adecuado se asoció significativamente a mortalidad ( $p=0,001$ ). Las 6 (100%) muertes ocurrieron en este grupo.

## **Conclusión**

La adherencia a las guías de NF es escasa en Urgencias. En nuestra serie la inadecuación del antibiótico y del tiempo hasta su administración no tienen impacto sobre la mortalidad, ingreso en UCI o estancia hospitalaria en este estudio aunque las limitaciones derivadas del diseño del estudio pueden haber influido en los resultados.

## **Introduction**

Adherence analysis of neutropenic fever (NF) guidelines in county hospital Emergency Departments (ED) are scarce. Evidence on the impact of antibiotic timing in the ED are not conclusive as there are discordant results. Our aim is to investigate adherence to NF guideline recommendations in a county hospital, its effect on mortality, ICU admission and length of stay (LOS).

## **Methods**

NF patients identified and managed in ED were retrospectively analyzed. Data on the adequate timing to administration of initial antibiotic, type of antibiotic used and treatment site were retrieved. Association between non-adherence, mortality and ICU admission was evaluated using Chi2 test. Logistic regression was performed to identify potential poor adherence predictors.

## **Results**

110 patients were included. 46 (41,8%) received inadequate empirical antibiotics and timing was inadequate for 92 (83,7%). 69 (62,7%) were treated at an inadequate site. All were hospitalized. Adequate site of treatment was associated with mortality ( $p=0,001$ ), 100% of deaths occurred in this group.

## **Conclusion**

Adherence to NF guidelines is scarce in our ED. Inadequate timing and antibiotic were not related to global mortality, ICU admission or LOS in this study although its retrospective design could have underestimated these relationships.

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| <b>1. Introducción:</b>   | 5  |
| <b>2. Objetivos</b>   | 6  |
| 2.1. Objetivo general:  | 6  |
| 2.2. Objetivos específicos:   | 6  |
| <b>3. Hipótesis</b>   | 6  |
| <b>4. Estado de la cuestión</b>   | 6  |
| <b>5. Métodos</b>   | 7  |
| 5.1. Diseño del estudio   | 7  |
| 5.2. Ámbito   | 8  |
| 5.4. Recogida de variables  | 8  |
| 5.5. Variables explicativas   | 9  |
| 5.6. Variables de resultado   | 10 |
| 5.7. Análisis de datos  | 12 |
| 5.8. Dificultades y limitaciones  | 13 |
| <b>6. Aspectos Éticos</b>   | 13 |
| <b>7. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos o previsibles</b>   | 14 |
| <b>8. Presupuesto</b>   | 14 |
| <b>9. Resultados: datos obtenidos, análisis e interpretación</b>  | 14 |
| <b>10. Discusión, consideraciones finales y conclusiones.</b>   | 20 |
| <b>11. Recomendaciones para futuras investigaciones</b>   | 23 |
| <b>12. Bibliografía</b>   | 23 |
| <b>Anexo 1. Lista de abreviaturas</b>   | 26 |
| <b>Anexo 2. Escalas mencionadas en el estudio.</b>  | 27 |
| <b>Anexo 3. Tablas de descripción de la muestra según adherencia o no a las recomendaciones de las guías de práctica clínica de la NF</b> | 30 |
| <b>Anexo 4. Aprobación del CEIC Hospital de Sagunto</b>   | 37 |

## **1. Introducción:**

La neutropenia febril (NF) es una complicación potencialmente grave de la quimioterapia citotóxica en el tratamiento de pacientes oncológicos. Sus consecuencias trascienden al ámbito clínico inmediato ya que además puede retrasar o impedir el uso de la quimioterapia prevista.

La incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores sólidos es de 5-30% y habitualmente su duración es inferior a 7 días. En cambio en pacientes oncohematológicos esta incidencia puede exceder el 80% y hacerlo de forma más prolongada (hasta 14 días) (1). La mortalidad de la NF es de aproximadamente 10%, y la morbilidad de un 20-30% (3). Los pacientes que reciben

quimioterapia citotóxica presentan alteraciones de las barreras anatómicas que ofrecen protección frente a microorganismos colonizadores como ocurre en la mucosa del tracto digestivo. La fiebre es, en muchas ocasiones, el único signo de alerta de una infección, siendo esencial una evaluación exhaustiva y un tratamiento adecuado de manera urgente (2).

Debido a la importancia de esta entidad, se han elaborado varias guías de práctica clínica para el manejo de la neutropenia febril, siendo la más conocida la de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América de 2010 (IDSA). En muchas ocasiones la atención clínica de la NF se produce en el servicio de urgencias, siendo el primer contacto del paciente con el sistema sanitario y cuándo se debe instaurar un manejo correcto de estos pacientes.

La literatura publicada al respecto del manejo de la NF en el servicio de urgencias pone de manifiesto la escasa adherencia a las guías de manejo de la neutropenia febril, con las consecuencias que ello conlleva (5-8). La evidencia disponible sobre el impacto del tiempo hasta la administración del antibiótico y sobre la prescripción de antibioterapia adecuada según las guías es escasa (15).

De los estudios realizados la gran mayoría son en Servicios de Urgencias de hospitales de tercer nivel o que atienden las urgencias de múltiples centros oncológicos. Existe escasa evidencia de este tipo de análisis obtenida en hospitales comarcales donde el tipo, número de pacientes oncohematológicos atendidos y la experiencia de los médicos de urgencias puede ser más limitada para esta patología que en hospitales de mayor tamaño o complejidad.

Nuestro estudio pretende sumar conocimiento al tema en cuestión, y aportar la perspectiva desde los servicios de urgencias de hospitales de menor tamaño, que atienden a una población diferente a la habitualmente estudiada en la literatura.

## **2. Objetivos**

### 2.1. Objetivo general:

Valorar el grado de adherencia a las guías de práctica clínica de NF en el servicio de Urgencias del Hospital de Sagunto, las consecuencias que esto conlleva y si existen factores predictores de mala adherencia.

### 2.2. Objetivos específicos:

- a. Valorar el grado de adherencia a las guías de práctica clínica publicadas hasta el año 2016 de NF en un servicio de urgencias de un hospital de segundo nivel durante los años 2016-2021.
- b. Valorar si hay variables que se asocien de forma independiente con la adherencia o no a las guías, actuando como predictores de la adherencia en urgencias.
- c. Comparar la mortalidad a los 30 días, la tasa de ingreso en UCI y la estancia hospitalaria entre los pacientes con una buena adherencia a las guías de práctica clínica y los pacientes con una mala adherencia.

## **3. Hipótesis**

La adherencia a las guías de práctica clínica de NF en el Servicio de Urgencias de los pacientes oncohematológicos con esta patología es escasa y por tanto se pudiera asociar a una mayor mortalidad, ingreso en UCI y/o estancia hospitalaria. Además, pueden existir factores asociados con una mejor o peor adherencia.

## **4. Estado de la cuestión**

Se ha realizado una revisión de la literatura publicada sobre el tema a estudio en las bases de datos Medline, Web of Science y Scopus usando los descriptores “Febrile neutropenia” “Emergency department”. La literatura sobre la adherencia a las guías de práctica clínica en los pacientes con NF que se atienden en el servicio de urgencias es escasa. Entre los estudios encontrados algunos se centran en el tiempo hasta la prescripción o administración de antibioterapia empírica en pacientes con NF desde su triaje y en su efecto sobre la mortalidad, ingreso en UCI o estancia hospitalaria. En la serie de Perron et al (7) sólo un 9% de los 105 pacientes con NF analizados recibieron antibioterapia en menos de 60 minutos tras su registro

en urgencias, y un insuficiente 20% tras más de 5 horas. La mediana de tiempo hasta la administración de antibiótico fue de 2,5 h asociándose de forma significativa en el análisis multivariante a un aumento de la estancia hospitalaria, aunque no a un aumento de mortalidad ni ingreso en UCI. De manera similar, Owolabi et al (13) en 2015 describen 42 pacientes con un tiempo medio hasta administración de antibiótico empírico en el servicio de Urgencias de 270 minutos, sin que ello se asociara a una mayor mortalidad o tasa de ingreso en UCI. Otros estudios, aunque en mucho menor número, se centran en otro aspecto asistencial de la atención a la NF (8,18) la adecuación del antibiótico empírico administrado en urgencias a las recomendaciones de las guías de práctica clínica. Un estudio francés retrospectivo con 249 pacientes (8) valoró el tiempo medio hasta la administración de antibiótico empírico en Urgencias, así como su adecuación. Observaron que sólo un 21,3% de los pacientes recibió una antibioterapia inapropiada, siendo la media de tiempo hasta la administración de antibioterapia empírica de 90 minutos. En el análisis multivariante observaron que aunque el tiempo hasta la administración del antibiótico no se asociaba a un aumento de mortalidad o ingreso en UCI, en cambio la antibioterapia inadecuada sí se asociaba a su incremento de forma significativa (OR ajustado 3,5, IC 1,49-8,28).

Otro aspecto de interés estudiado es la adecuación del ámbito de manejo de la NF, ya sea ambulatorio u hospitalario, según la estratificación de riesgo por el índice MASCC recomendado de referencia en las guías para la toma de decisiones. En un estudio retrospectivo multicéntrico (5) con 203 pacientes con NF se objetivó que los pacientes de bajo riesgo según el índice MASCC eran hospitalizados en el 100% de los casos, hecho contrario a lo recomendado en las guías. Resultados similares comprobaron en otro estudio retrospectivo de 173 pacientes (6), en el que la adherencia a las guías en pacientes de bajo riesgo según el índice MASCC era inferior al 2% ya que estos pacientes eran hospitalizados o porque recibían antibioterapia endovenosa sin estar ésta indicada las guías. En su análisis multivariante comunicaron varios predictores de baja adherencia entre ellos la NF de bajo riesgo (RR 14,5, IC 7,8-26,8), y el padecer una neoplasia hematológica (6).

## **5. Métodos**

### **5.1. Diseño del estudio**

Para desarrollar los objetivos específicos A y B se usará un diseño transversal de todas las consultas por NF que se realizaron en el Servicio de Urgencias del Hospital de Sagunto entre

el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2021. Para el objetivo específico C se usará un diseño de estudio de cohortes retrospectivo.

## 5.2. Ámbito

El Hospital de Sagunto es un hospital comarcal que atiende a 155.337 personas al año. En el servicio de Urgencias se atiende a una media de 65.637 personas anualmente. De las 6.472 personas que ingresan de media desde Urgencias al año, 563 aproximadamente ingresan en los servicios de Oncología y Hematología por cualquier causa, lo que supone el 8% de todos los ingresos.

## 5.3. Población a estudio: criterios de inclusión y exclusión

La población a estudio son los pacientes atendidos en Urgencias del Hospital de Sagunto entre los años 2016-2021 con diagnóstico de NF.

Se incluirán todos los pacientes de 18 años o más, con un diagnóstico de neoplasia de órgano sólido o hematológica en tratamiento citotóxico en el momento de acudir a Urgencias, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $< 500$  cél/mm<sup>3</sup> y una temperatura termometrada  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  en su domicilio o en el servicio de Urgencias.

Se excluirán a todos los pacientes que no cumplan estos criterios.

## 5.4. Recogida de variables

Los datos serán extraídos de la historia clínica electrónica por la investigadora principal del estudio. Para obtener las historias se ha solicitado todos los números de historias con los siguientes diagnósticos codificados en el CIE-10:

- D70.9 Neutropenia no especificada
- D70.1 Neutropenia postquimioterapia
- D70.8 Otras neutropenias

En total se han obtenido 254 registros. Tras la revisión de las historias clínicas se han descartado 144 registros por no cumplir los criterios de inclusión por diversos motivos (neutropenia afebril, neutropenia con RAN  $> 500$  cel/mm<sup>3</sup>, pacientes pediátricos, neutropenia en paciente no oncohematológico, neutropenia en paciente sin tratamiento quimioterápico)

Para la recogida de datos se usará una base de datos anonimizada, para mantener la confidencialidad. Todas las variables han sido preestablecidas y se han escogido basándose



en las guías de NF publicadas hasta el año 2016 sobre manejo de la NF, tomando como referencia la guía publicada por la IDSA en 2010 (referencias)

## 5.5. Variables explicativas

### 1. Demográficos y comorbilidades:

- a. Edad (en años) en el momento de la atención en Urgencias.
- b. Género: Hombre o mujer.
- c. Índice de comorbilidad de Charlson (anexo 2) (12).
- d. ECOG/PS (Eastern Cooperative Oncology Group/Performance Status): 0, 1, 2, 3 o 4 (anexo2)(11).

### 2. Tipo de cáncer.

- a. Sólido (localización y estirpe) o hematológico.
- b. Estadio del cáncer en el momento de consultar en urgencias: avanzado o localizado.

### 3. Datos clínicos durante la estancia en Urgencias:

- a. Temperatura termometrada en domicilio o registrada en urgencias en grados centígrados.
- b. Foco de la infección según se recoge en la historia clínica de urgencias (desconocido, urinario, abdominal, respiratorio, orofaríngeo, cutáneo, vascular, mucositis).
- c. Recuento absoluto de neutrófilos en el hemograma extraído en el servicio de Urgencias
- d. Creatinina plasmática registrada en la analítica sanguínea extraída en el servicio de Urgencias
- e. Nitrógeno urémico en sangre (BUN) calculado a partir de la Urea de la analítica sanguínea extraída en el servicio de Urgencias
- f. Tensión arterial media calculada con la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica registrada en Urgencias.
- g. Puntuación en la escala qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment): 0, 1, 2 o 3 (anexo 2)(10).

4. Año de atención en Urgencias: Pre-COVID-19 (años 2016, 2017, 2018, 2019, enero y febrero 2020) y durante la pandemia COVID-19 (a partir de marzo 2020 y 2021).

5. Estratificación de riesgo según el cálculo del Índice de riesgo de MASCC (Multinational Association for supportive Care in Cancer) (Anexo 2) (9): Alto riesgo si MASCC < 21, bajo riesgo si MASCC  $\geq$ 21.

6. Realización o no de pruebas microbiológicas adecuadas realizadas en el servicio de Urgencias. Se considerarán adecuadas si se cumplen los siguientes criterios, e inadecuadas en caso contrario.

- a. Extracción de hemocultivos en todos los pacientes.
- b. Urocultivo si se sospecha infección del tracto urinario.
- c. Coprocultivo si se sospecha cuadro de infección intestinal y hay clínica de diarrea recogida en la historia clínica como síntoma mencionado directamente en la historia o mención de “deposición, tres o más veces al día (o con una frecuencia mayor que la normal para la persona) de heces sueltas o líquidas” según la definición de la OMS de diarrea (14).
- d. Espujo si se sospecha infección de foco respiratorio
- e. Exudado faríngeo si se sospecha infección de foco orofaríngeo
- f. Líquido cefalorraquídeo si se sospecha infección del sistema nervioso central
- g. Exudado de herida/lesión cutánea si se sospecha foco cutáneo.
- h. Cultivo de la punta del catéter si se sospecha foco endovascular.

7. Hemocultivos extraídos en urgencias: positivos, negativos o no extraídos.

8. Años de experiencia del médico prescriptor en urgencias:  $\leq$  de 4 años o  $>$  de 4 años

## 5.6. Variables de resultado

1. Tiempo (en minutos) hasta la prescripción y administración de la primera dosis de antimicrobiano empírico desde el momento del triaje en Urgencias:  $\geq$  60 minutos,  $<$  60 minutos, o en su caso si no se ha prescrito antibiótico para su administración en urgencias.

La hora de prescripción por parte del médico queda registrada en la historia clínica electrónica de urgencias. La administración del antibiótico en urgencias queda registrada en la historia de enfermería de urgencias. Se usará como descriptor de adherencia el tiempo hasta la administración del antibiótico.

2. Adecuación del espectro del antibiótico empírico

a. Se considerará antibioterapia apropiada según las guías si:

- La terapia empírica inicial se realiza con un antibiótico betalactámico antipseudomónico en monoterapia. En pacientes atendidos con alergia registrada en la historia clínica electrónica a betalactámicos se considerará adecuada la pauta antibiótica de Ciprofloxacino y Clindamicina o de Aztreonam y Vancomicina.

- Se debería realizar cobertura antimicrobiana de microorganismos Gram positivos resistentes a meticilina en pacientes hemodinámicamente inestables o con shock séptico, mucositis extensa si el antibiótico empírico es ceftazidima, neumonía objetivada radiológicamente, colonización por SARM, neumococo resistente a penicilina o enterococo resistente a vancomicina, hemocultivos positivos para bacterias gram positivas pendientes de identificación final y antibiograma, sospecha de infección de dispositivo intravascular o infección de piel y partes blandas.

- Las pautas recomendadas como tratamiento antibiótico empírico oral son amoxicilina-clavulánico y ciprofloxacino, levofloxacino o ciprofloxacino en monoterapia o ciprofloxacino y Clindamicina.

b. Se considerará inapropiado en el caso que:

- La terapia empírica inicial no incluya un antibiótico beta lactámico antipseudomónico en monoterapia o en pacientes atendidos con alergia registrada en la historia clínica electrónica a penicilina no se administra la pauta antibiótica de ciprofloxacino y clindamicina o aztreonam y vancomicina.

- El tratamiento empírico inicial incluya antibiótico beta lactámico antipseudomónico en combinación sin justificación (situaciones justificadas serían colonización por bacterias multirresistentes (BMR), necesidad de añadir cobertura gram positivos resistentes)

- No se han cubierto colonizaciones conocidas en el paciente por BMR u otros microorganismos resistentes al tratamiento antibiótico empírico inicial.

- Cuando no se administra antibioterapia empírica durante la estancia en urgencias.

- Cuando no haya cobertura para gérmenes Gram positivos resistentes a meticilina en:

- Pacientes hemodinámicamente inestables o con shock séptico
- Mucositis extensa si el antibiótico empírico usado es ceftazidima
- Colonización por SARM, neumococo resistente a penicilina o enterococo resistente a vancomicina
- Hemocultivos positivos para bacterias gram positivas pendientes de identificación final y antibiograma
- Sospecha de infección de dispositivo intravascular, infección de piel y partes blandas, o neumonía documentada radiográficamente.
- El tratamiento oral no incluye amoxicilina-clavulánico y ciprofloxacino, levofloxacino o ciprofloxacino en monoterapia o ciprofloxacino + clindamicina.

### 3. Ámbito de tratamiento

- a. Se considerará adecuada la hospitalización de un paciente clasificado como alto riesgo según el índice MASC. El tratamiento y seguimiento ambulatorio es el adecuado en un paciente de bajo riesgo.
  - b. Se considerará inadecuado no hospitalizar a los pacientes clasificados según el índice MASCC como alto riesgo así como hospitalizar a los pacientes clasificados como bajo riesgo.
4. Tiempo de estancia hospitalaria en días.
  5. Mortalidad global a los 30 días desde el día de atención en urgencias.
  6. Motivo del fallecimiento registrado en la historia clínica electrónica.
  7. Ingreso en UCI durante el episodio actual de hospitalización.

### 5.7. Análisis de datos

El análisis estadístico se realizará usando el programa SPSS versión 25.

Se compararon las tasas de adherencia a las guías de práctica clínica en las variables resultado antibioterapia empírica inicial adecuada, tiempo hasta administración de antibiótico adecuado y ámbito de tratamiento adecuado. Para obtener las medidas de tendencia central se realizó la prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov (KS) para valorar la distribución de las variables. Cuando la significación de la prueba KS fue de  $<0,05$  se asumió una distribución no normal de la variable, usando como medida de tendencia central la mediana y el rango intercuartílico. Si la prueba de KS fue  $>0,05$  se asumió que la variable seguía una distribución normal y se usó la media y la desviación estándar.

Se realizó un análisis para valorar las diferencias de las distintas variables entre los grupos de adherencia o no a las guías de práctica clínica en cada uno de los aspectos evaluados (adherencia al espectro antibiótico, adherencia en el tiempo hasta la administración antibiótica y adherencia en cuanto al ámbito de tratamiento). Para las variables categóricas se usó la prueba de Chi<sup>2</sup>, y para la comparación de medias en variables continuas de distribución normal se usó la prueba del T de student. Para la comparación de medianas en las variables continuas de distribución no normal se realizó la prueba no paramétrica para muestras independientes de comparación de medianas.

Se ha realizado además un análisis multivariante usando regresión logística binaria para analizar qué variables se asocian de forma independiente con una buena o mala adherencia a las guías de práctica clínica en cada uno de los aspectos mencionados previamente.

## 5.8. Dificultades y limitaciones

En primer lugar, hay que tener en cuenta el pequeño tamaño muestral, y por lo tanto el pequeño número de eventos en algunas de las variables resultado (mortalidad e ingreso en UCI), por lo que los resultados obtenidos pueden no ser significativos. Este estudio sin embargo constituye un estudio exploratorio, que puede servir como referencia para realizar estudios con un número mayor de sujetos en los que se puedan obtener resultados más concluyentes.

Además, dada la metodología del estudio retrospectivo, puede haber sesgo de interpretación durante la recolección de datos de las historias clínicas electrónicas. Para minimizar este sesgo se intentó obtener variables objetivas recogidas claramente por la historia clínica de urgencias (valores analíticos, tiempos en minutos, antibiótico prescrito en el programa de prescripción electrónica, constantes en el registro del monitor, etc), aunque ciertos datos como el foco infeccioso o la severidad de los síntomas para el índice MASCC dependen de la interpretación subjetiva del médico de urgencias que atendió al paciente.

Evidentemente, un ensayo clínico donde se aleatorizase a algunos pacientes a recibir antibiótico empírico inadecuado y a otros adecuado, o donde a unos pacientes se les administre el antibiótico antes que a otros no sería éticamente aceptable.

También hay que mencionar que en comparación con otros estudios citados previamente, llevados a cabo en centros sanitarios más grandes y no en centros comarcales como lo es el Hospital de Sagunto, nuestra muestra cuenta con un porcentaje de pacientes hematológicos menor, sin apenas neoplasias como leucemias agudas ya que estas son derivadas al centro de referencia del Hospital de Sagunto (Hospital Clínico Universitario de Valencia), y sin pacientes trasplantados de médula ósea, que también acuden a su centro de referencia. Hay que tener esto en mente a la hora de interpretar los datos, ya que esas NF son de más alto riesgo, y por lo tanto variables como mortalidad o ingreso en UCI podrían diferir del centro estudiado a estos centros de referencia. Por lo tanto, la validez externa de este estudio está limitada a centros donde se atiende un pequeño volumen de pacientes, entre los que no se encuentran los pacientes que ya hemos mencionado.

## 6. Aspectos Éticos

- a. El proyecto ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital de Sagunto en fecha 26 de Mayo 2022 (Anexo 4)

- b. La base de datos ha sido anonimizada y los datos de los pacientes han sido tratados de forma confidencial, sin que figure en la base de datos, en el protocolo ni en ningún lugar datos identificativos de los pacientes incluidos en el estudio.

## **7. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados obtenidos o previsibles**

Este estudio puede ser de utilidad como una auditoría del manejo de los pacientes con NF atendidos en urgencias de un hospital comarcal, queriendo evidenciar los aspectos susceptibles de mejoría en su manejo. . Teniendo en cuenta estos resultados se podría plantear la implementación de estrategias para optimizar el manejo de estos casos en los servicios de urgencias de estos hospitales, ya sea creando protocolos por escrito que los facultativos puedan consultar durante la asistencia o con medidas organizativas que hagan que la adherencia a las guías de la NF sea mejor.

## **8. Presupuesto**

Dado que el estudio es observacional retrospectivo y que los datos se han extraído de la revisión de las historias clínicas, que ha realizado la investigadora principal únicamente, y dado que todos los análisis los ha realizado la misma investigadora con el programa SPSS versión 25, no ha sido preciso realizar presupuesto ya que no hay coste económico.

## **9. Resultados: datos obtenidos, análisis e interpretación**

Tras la búsqueda inicial se obtuvieron 254 registros del cribado de pacientes atendidos en Urgencias. Tras la revisión de las historias clínicas se excluyeron 144 casos por no cumplir los criterios de inclusión por diversos motivos (neutropenia afebril, neutropenia con RAN  $>500$  cel/mm<sup>3</sup>, pacientes pediátricos, neutropenia en paciente no oncohematológico, neutropenia en paciente sin tratamiento quimioterápico) siendo finalmente la muestra de 110 casos.

| <b>Característica</b>                             | <b>Total (N=110), n (%)</b> |
|---|-----------------------------|
| Edad (mediana ; RIQ)                              | 64,5 ; 56,75 - 72,0         |
| Sexo  |                             |
| Mujer   | 50 (45,5%)                  |
| Hombre  | 60 (54,5%)                  |
| Índice de comorbilidad de Charlson (mediana; RIQ) | 6; 4 - 8                    |
| Tipo de cáncer y estirpe                          |                             |
| Hematológico                                      | 28 (25,5%)                  |
| Linfoma   | 26 (1,8%)                   |
| Leucemia  | 2 (23,6%)                   |
| Sólido  | 82 (74,5%)                  |
| Mama  | 26 (23,6%)                  |
| Pulmón  | 36 (32,7%)                  |
| Colorrectal                                       | 5 (4,5%)                    |
| Testículo   | 3 (2,7%)                    |
| Esófago-gástrico                                  | 3 (2,7%)                    |
| Próstata  | 2 (1,8%)                    |
| Ovario  | 2 (1,8%)                    |
| Vía urinaria                                      | 2 (1,8%)                    |
| Colangiocarcinoma                                 | 1 (0,9%)                    |
| Cabeza y cuello                                   | 1 (0,9%)                    |
| Primario desconocido                              | 1 (0,9%)                    |
| Estadío del cáncer                                |                             |
| Localizado  | 66 (60%)                    |
| Avanzado  | 44 (40%)                    |

**Tabla 1.** Características clínicas y demográficas de la población estudiada.

Los datos relativos al análisis de los parámetros de calidad de la prescripción antimicrobiana de los pacientes con NF atendidos en Urgencias se expresan en la tabla 2.

|   | Adherencia, n (%) | No adherencia, n (%) |
|---|-------------------|----------------------|
| <b>Tiempo hasta antibiótico<sup>a</sup></b> |                   |                      |
| Prescripción                                | 18 (16,4%)        | 90 (81,8%)           |
| Perdidos: 2 (1,8%)                          |                   |                      |
| Administración                              | 15 (13,6%)        | 92 (83,7%)           |
| Perdidos: 3 (2,7%)                          |                   |                      |
| <b>Espectro antibiótico<sup>b</sup></b>     | 64 (58,2%)        | 46 (41,8%)           |
| <b>Ámbito de tratamiento<sup>c</sup></b>    | 41 (37,3%)        | 69 (62,7%)           |

**Tabla 2.** Adherencia a las guías de práctica clínica de la neutropenia febril en Urgencias. (A: Se considera adherencia <60 minutos y no adherencia >60 minutos o antibiótico no administrado en urgencias. B: Se considera adherencia o no adherencia según los criterios explicados en el punto 2a y b. C: Se considera adherencia o no según los criterios explicados en el punto 3 a y b).

La adecuación del espectro del antibiótico empírico recomendado por las guías en urgencias fue del 58,2% (64 de los 110 pacientes recibieron un antibiótico adecuado según las guías, y 46 inadecuado).

En cuanto al tiempo hasta la administración de este antibiótico, sólo en 18 pacientes (16,4%) se realizó una prescripción de antibioterapia empírica en la primera hora desde su triaje en urgencias. En 15 de los 18 casos la antibioterapia se administró dentro de esa primera hora. De ello se deriva que hasta un 83,7% de pacientes recibieron la antibioterapia empírica de forma inadecuadamente más tarde de lo recomendado por las guías.

Respecto al ámbito de tratamiento, 41 personas (37,3%) de personas fueron tratadas en el lugar recomendado por las guías y mientras que en 69 casos no fue así (62,7%) (Tabla 2)

Al comparar las variables del grupo de pacientes que habían sido tratados con el antibiótico empírico adecuado frente a los que no (Anexo 3, Tabla 10) se observa que en un 31,7% de las mujeres no hay adherencia a las guías siendo este porcentaje inferior en los hombres (27%), lo que es estadísticamente significativo ( $p=0,018$ ). Además, en la puntuación de la



escala qSOFA también hay significación en las diferencias entre los dos grupos ( $p=0,011$ ), y mientras que la media de presión arterial media en el grupo adherente al antibiótico la fue 88,27 mmHg y 81,56 mmHg en el grupo sin adherencia ( $p=0,033$ ).

Constatamos diferencias en el tiempo hasta administración de antibioterapia empírica entre el grupo de menos de 60 minutos (adherencia a las guías) y en de más de 60 minutos (Anexo 3, Tabla 11), aunque únicamente el índice q SOFA alcanzó significación estadística ( $p=0,019$ ).

En cuanto al último aspecto de la adherencia ha analizado el ámbito de tratamiento adecuado (Anexo 3, Tabla 12) en el análisis se observaron diferencias estadísticamente significativas en algunas variables entre ellas: la edad (siendo la mediana en los pacientes sin adherencia al protocolo de 59 años y en los adherentes 68 años,  $p=0,049$ ); y Índice de Comorbilidad de Charlson (mediana de 8 en el grupo con adherencia y 5 en el no adherente,  $p=0,014$ ).

Además, en el grupo de pacientes con score ECOG/PS de 0 ( $n=18$ ), 14 (77,8%) pertenecían al grupo de no adherencia. En cambio en el grupo de score ECOG de 1 no lo fueron 40 (70,6%) de los 68 pacientes y en los grupos de scores ECOG 2, 3 y 4 no lo fueron un 36,4%, un 27,3% y un 0% de los pacientes respectivamente ( $p=0,003$ ). El análisis del score qSOFA también reflejó la existencia de variables estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,019$ ), ya que de los 80 pacientes con una puntuación qSOFA de 0, 63 (78,8%) no se trataron en el ámbito adecuado mientras que de los pacientes con score qSOFA de 2 un 78,9% (15/19) sí lo fueron y de los pacientes con score qSOFA de 3 todos fueron tratados en el ámbito recomendado por las guías. Tanto en las variables cuantitativas BUN ( $p=0,018$ ) y PAM (0,000) como en las categóricas foco infeccioso ( $p=0,020$ ), años de experiencia del médico prescriptor ( $p=0,007$ ), estadio del cáncer ( $p=0,024$ ) y MASCC ( $p<0,0001$ ) las diferencias fueron también significativas.

Las diferencias en ingreso en UCI no fueron significativas entre los grupos para ninguno de los 3 aspectos evaluados, mientras que la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria lo fueron en el ámbito de tratamiento (Anexo 3, Tabla 12). De las 6 muertes que hubo en la muestra analizada, todas ellas (100%) ocurrieron en pacientes con un ámbito de tratamiento adecuado a las recomendaciones de las guías, siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ). Por otro lado, la mediana de estancia hospitalaria en el grupo de pacientes con adherencia a las guías al ámbito recomendado fue de 7 días, mientras que en el no adherente fue de 5 días, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,012$ ).

En el análisis multivariante por regresión logística binaria en cada uno de los aspectos evaluados para evaluar qué variables pueden ser predictoras de mala o buena adherencia se han encontrado las siguientes asociaciones:

Para la adherencia al espectro antibiótico hay 2 variables que actúan como predictores de mala adherencia (Tabla 3): el sexo femenino conlleva un riesgo 2,43 veces mayor (IC 95% 1,070-5,553) de recibir un antibiótico inadecuado según las guías y el tener una puntuación qSOFA  $\geq 2$  conlleva un riesgo 6,11 veces mayor que el tener una puntuación menor.

| Variable | ORc (IC 95%)         | ORa (IC 95%)          |
|----------|----------------------|-----------------------|
| Sexo     |                      |                       |
| Hombre   | 1,0                  | 1,0                   |
| Mujer    | 2,533 (1,164-5,515)  | 2,437 (1,070 - 5,553) |
| PAM      | 0,973 (0,948-0,998)  | 0,988 (0,960-1,017)   |
| qSOFA    |                      |                       |
| 0        | 1                    | 1                     |
| 1        | 2,224 (0,813-6,083)  | 2,135 (0,674-6,765)   |
| 2        | 5,618 (1,109-28,471) | 6,106 (1,060-35,184)  |

**Tabla 3.** Predictores de adherencia al espectro antibiótico empírico adecuado. ORc: Odds Ratio crudo; ORa: Odds Ratio ajustado; IC: Intervalo de confianza; PAM: Presión arterial media.

En cuanto a predictores de mala adherencia en el tiempo hasta administración de antibioterapia en urgencias ninguna variable se asoció de forma significativa en el análisis multivariante (Tabla 4).

| Variable | ORc (IC 95%)         | ORa (IC 95%)         |
|----------|----------------------|----------------------|
| PAM      | 1,022 (0,985-1,060)  | 1,014 (0,975-1,055)  |
| qSOFA    |                      |                      |
| 0        | 1                    | 1                    |
| 1        | 3,260 (0,401-26,525) | 3,158 (0,342-29,161) |
| 2        | 0,162 (0,038-0,695)  | 0,243 (0,045-1,316)  |

**Tabla 4.** Predictores de adherencia al tiempo hasta administración de antibiótico empírico. ORc: Odds Ratio crudo; ORa Odds: Ratio ajustado; IC: Intervalo de confianza; PAM: Presión arterial media.

Por último, para el tratamiento en el ámbito hospitalario adecuado las variables que se asocian tras el ajuste son: :

1. Predictores de mejor adherencia: Índice de Comorbilidad de Charlson, siendo a mayor score menor el riesgo de mala adherencia (ORa 0,456; IC 95% 0,229-0,911), la existencia de un foco infeccioso abdominal (ORa 0,088; IC 95% 0,010-0,791) o urinario (ORa 0,004; IC 95% 0,000-0,539) que redujeron la probabilidad de mala adherencia, además un índice qSOFA =1 también se demostró también un factor predictor de buena adherencia (ORa 0,038; IC 95% 0,005-0,305).

2. El único factor de mala adherencia en este aspecto fue la menor experiencia del médico prescriptor ( $\leq 4$ ), que se asoció con una probabilidad 6,34 (IC 95% 1,063-37,925) veces mayor de ser tratado en un ámbito de tratamiento inadecuado (Tabla 5).

| Variable           | ORc (IC 95%)         | ORa (IC 95%)          |
|--------------------|----------------------|-----------------------|
| Edad               | 0,950 (0,918-0,9833) | 1,018 (0,921-1,126)   |
| ICC                | 0,715 (0,603-0,849)  | 0,456 (0,229-0,911)   |
| ECOG/PS            |                      |                       |
| 0                  | 1                    | 1                     |
| 1                  | 0,686 (0,201-2,340)  | 2,338 (0,271-20,161)  |
| 2                  | 0,163 (0,031-0,856)  | 7,305 (0,294-181,764) |
| 3                  | 0,107 (0,019-0,605)  | 1,062 (0,44-25,686)   |
| 4                  | 0,000 (0,000-)       | 0,000 (0,000-)        |
| Tipo de cáncer     |                      |                       |
| Sólido             | 1                    | 1                     |
| Hematológico       | 1,684 (0,664-4,272)  | 1,908 (0,282-12,935)  |
| Estadio del cáncer |                      |                       |
| Localizado         | 1                    | 1                     |
| Avanzado           | 0,404 (0,182-0,896)  | 3,710 (0,192-71,752)  |
| Foco infeccioso    |                      |                       |
| Desconocido        | 1                    | 1                     |
| Respiratorio       | 0,368 (0,128-1,057)  | 0,720 (0,411-5,714)   |
| Abdominal          | 0,205 (0,055-0,765)  | 0,088 (0,010-0,791)   |
| Orofaringeo        | 3,682 (0,434-31,216) | 2,322 (0,122-44,203)  |
| Urinario           | 0,136 (0,013-1,400)  | 0,004 (0,000-0,539)   |
| Cutáneo            | 660876072 (0,000-)   | 0,000 (0,000-)        |
| Mucositis          | 0,000 (0,000=)       | 553802177 (0,000-)    |
| PAM                | 1,065 (1,030-1,100)  | 1,055 (0,981-1,136)   |

|                                 |                         |  |
|---------------------------------|-------------------------|--|
| qSOFA                           |                         |  |
| 0                               | 1                       | 1  |
| 1                               | 0,072 (0,021-0,245)     | 0,038 (0,005-0,305)                              |
| 2                               | 0,000 (0,000-)          | 0,000 (0,000-)                                   |
| BUN                             | 0,922 (0,875-0,971)     | 0,980 (0,881-1,091)                              |
| MASCC                           | No se puede calcular OR | No se puede incluir en el análisis multivariante |
| Bajo riesgo                     |                         |  |
| Alto riesgo                     |                         |  |
| Años de experiencia prescriptor |                         |  |
| >4 años                         | 1                       | 1  |
| ≤4 años                         | 3,365 (1,365-8,330)     | 6,349 (1,063-37,925)                             |

**Tabla 5.** Predictores de adherencia al ámbito de tratamiento adecuado. ORc: Odds Ratio crudo; ORa: Odds Ratio ajustado; IC: Intervalo de confianza; ICC: índice de comorbilidad de Charlson; PAM: Presión arterial media; BUN: Nitrógeno ureico en sangre.

## 10. Discusión, consideraciones finales y conclusiones.

Este estudio, llevado a cabo en el servicio de Urgencias de un hospital comarcal, pone en evidencia la escasa adherencia a las guías de práctica clínica de la neutropenia febril. Dentro de los aspectos diagnósticos destacar el importante papel de la toma de hemocultivos en esta patología. De los 110 pacientes con NF que fueron atendidos sólo en un 11,8% se aisló algún patógeno, mientras que fueron negativos en un 74,5 %. Este es un dato que se correlaciona con la literatura descrita ya que la incidencia de bacteriemia en esta población oscila entre un 2,6-23% de casos (16,17). En cambio a un 13,6% de los pacientes no se les extrajeron durante su estancia en Urgencias hecho que refleja la falta de adherencia a las recomendaciones de las guías que aconsejan su toma en todos los casos de NF. Respecto a aspectos relacionados con la prescripción del antibiótico empírico queremos destacar la inadecuación del tratamiento antibiótico administrado en urgencias según las guías ocurrió en un elevado porcentaje de los casos ya que se administró un betalactámico no antipseudomónico en un 23,9% de los casos. Además se utilizó una combinación injustificada de antibióticos en un 28,3%. Además faltó cobertura frente a bacterias gram positivas meticilin resistentes en 7 casos (15,2%) a pesar de existir indicación clínica para su prescripción. En cambio, en un caso (2,2%) se prescribió cuando no existía justificación clínica. En los casos de alergia a betalactámicos se empleó una pauta no adecuada en 3 casos (6,5%) , mientras que otros ejemplos de no adherencia a las guías fueron: la ausencia de

cobertura antimicrobiana en pacientes con colonizaciones conocidas por gérmenes multirresistentes cuando había indicación en 2 casos (4,3%) o que en 9 casos (19,6%) no se pautó ni se administró tratamiento antibiótico empírico durante la estancia en urgencias del paciente, siendo ésta realizada excesivamente tarde.

En nuestra serie la adecuación del antibiótico empírico en Urgencias no se asocia a una mayor mortalidad o ingreso en UCI en nuestro estudio, probablemente por tener una muestra pequeña donde hubo pocos eventos y porque las características de los pacientes atendidos en Urgencias de nuestro hospital no incluyen grandes inmunodeprimidos (no hubo casos de leucemia aguda o trasplante de progenitores hematopoyéticos) que en otros estudios realizados sí se han asociado a mayor mortalidad (8). Los factores predictores de mala adherencia en la prescripción de un antibiótico adecuado fueron el sexo femenino (OR 2,437; IC 95% 1,070 - 5,553) y tener un qSOFA  $\geq 2$  (OR 6,106; IC 95% 1,060-35,184) debido a que no se les añadió cobertura para gram positivos meticilínresistentes como se recomienda en las guías a los pacientes con NF.

Respecto al tiempo hasta la administración del antibiótico empírico hay un grado menor de evidencia en las recomendaciones, ya que en algunos estudios un mayor tiempo se ha asociado a mayor mortalidad o ingreso en UCI y en otros no. En algunas guías se recomienda claramente la administración de la primera dosis de antibiótico en los primeros 30 o 60 minutos, mientras que en otras (entre ellas la IDSA), recomiendan que su administración sea “rápidamente” sin especificar plazo (15). En nuestra serie la administración de la antibioterapia se realizó en un 83,7% de los casos mas allá de una hora tras el triaje. Incluso en 9 casos (19,6%) no se llegó a administrar en el área de Urgencias. Ello implica un claro punto de mejora que ha de ser abordado en los protocolos de actuación de nuestro centro. Sin embargo, ningún factor se asoció de forma independiente como predictor de mala adherencia a este aspecto probablemente por la multifactorialidad del proceso de prescripción. La existencia de una vía clínica en el sistema de informático puede facilitar una mejoría en este parámetro de calidad de la prescripción tal y como se ha demostrado recientemente (18).

En cuanto al ámbito de tratamiento el motivo principal de la falta de adherencia a las recomendaciones es debido a que todos los pacientes atendidos en urgencias ingresaron. Ello supone que todos los pacientes de bajo riesgo calculado por el índice MASCC ingresaron en vez de ser tratados de forma ambulatoria como recomiendan las guías. Esto implica que el manejo ambulatorio que supone la externalización del paciente y evitar infecciones

nosocomiales o problemas derivados de la hospitalización no fueron evitados. Además, ello supone un aumento de los costes del manejo clínico de esta patología.

En el análisis de las diferencias encontradas entre el grupo adherente y no adherente a las guías observamos una mayor mortalidad en el grupo de mayor adherencia, ya que la totalidad de las muertes ocurrieron en este grupo ( $p=0,001$ ). Además la estancia hospitalaria fue significativamente superior en este grupo de adherencia a las guías respecto al de no adherencia ( $p=0,012$ ). El motivo fundamentalmente derive del hecho de que los pacientes en el grupo del ámbito adecuado eran todos pacientes con un MASCC menor a 21 (con un alto riesgo de complicaciones), por lo que parece razonable que la mortalidad y la estancia hospitalaria en este grupo sea mayor.

En nuestro análisis fueron predictores de buena adherencia un Índice de Comorbilidad de Charlson mayor (ORa 0,456; IC 95% 0,229-0,911) ya que en las personas con comorbilidades como EPOC y con mayor edad tienen tanto un Charlson más alto como un MASCC más alto, por lo que suelen ser personas de alto riesgo en las que está indicado ingresar. La existencia de un foco infeccioso abdominal (ORa 0,088; IC 95% 0,010-0,791), urinario (ORa 0,004; IC 95% 0,000-0,539) o un qSOFA de 1 (ORa 0,038; IC 95% 0,005-0,305), se asociaron a una mayor adherencia probablemente porque estos pacientes presentaron síntomas más severos, o en el caso del qSOFA si la puntuación era por hipotensión automáticamente tenía 5 puntos menos del índice MASCC por lo que de nuevo sería una NF de alto riesgo y el ingreso estaría indicado. El único factor predictor de mala adherencia fue la escasa experiencia del médico prescriptor (OR 6,349; IC 95% 1,063-37,925), ya que los pacientes de más alto riesgo o con clínica más grave (y por lo tanto con un índice de MASCC menor) son valorados en la mayoría de los casos por los médicos con más experiencia en Urgencias siendo en cambio valorados los pacientes de menos riesgo por médicos con menor experiencia. En este sentido la educación médica y la existencia de protocolos puede contribuir que médicos con menos experiencia sean capaces de realizar una toma de decisiones adecuada como pueda ser en este caso el tratamiento y seguimiento ambulatorio de estos pacientes de menor riesgo.

Las principales conclusiones que podemos extraer de este estudio son:

1. La adherencia en Urgencias a las guías práctica clínica de la NF es escasa.
2. El uso de un antibiótico empírico inadecuado y de su administración más de 60 minutos tras el triaje de los pacientes en urgencias no se asociaron con una mayor mortalidad, ingreso en UCI o estancia hospitalaria, pero hay que tener en cuenta que contamos con una muestra

pequeña en la que hubo pocas muertes e ingresos en UCI y que la población estudiada era en general de bajo riesgo de mortalidad.

3. En el ámbito de tratamiento si apreciamos diferencias, asociándose un ámbito adecuado a una mayor estancia hospitalaria y una mayor mortalidad dado que todos los pacientes de este grupo fueron NF de alto riesgo.

4. Por último, el sexo femenino y el score qSOFA de 2 actúan como predictores de mala adherencia al antibiótico empírico recomendado por las guías, mientras que una menor experiencia clínica presupone un peor manejo de ámbito adecuado de tratamiento, siendo en este en este aspecto predictores de buena adherencia un Índice de Charlson más elevado, un score qSOFA de 1 y que el foco infeccioso fuera urinario o abdominal.

## **11. Recomendaciones para futuras investigaciones**

En futuras investigaciones considero que para obtener un mayor tamaño muestral y poder incluir pacientes que en este estudio no se han visto representados por las características del centro sanitario donde se ha llevado a cabo (trasplantados de médula ósea, leucemias agudas o neoplasias en tratamientos dentro de ensayos clínicos) sería apropiado realizar un estudio multicéntrico que incluya tanto servicios de Urgencias de hospitales comarcales como de hospitales de tercer nivel.

También sería interesante valorar si existen diferencias entre la calidad en la atención de la NF en centros donde hay especialistas acostumbrados a su manejo de guardia (oncólogos o hematólogos) que atienden a estos pacientes en urgencias, y los centros donde la atención es realizada por médicos del servicio de Urgencias.

## **12. Bibliografía**

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 15 de febrero de 2011;52(4):e56-93.
2. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *JOP*. enero de 2019;15(1):19-24.
3. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al.

Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. septiembre de 2016;27:v111-8.

4. National Comprehensive Cancer Network. Prevention and treatment of cancer-related infection. NCCN V.2.2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. Available from: <https://oralcancerfoundation.org/wp-content/uploads/2016/09/infections.pdf>

5. Pettit N, Boadu D, Bischof JJ. Emergency department management of chemotherapy related febrile neutropenia: An opportunity to improve care. *Am J Emerg Med*. diciembre de 2021;50:5-9.

6. Baugh CW, Wang TJ, Caterino JM, Baker ON, Brooks GA, Reust AC, et al. Emergency Department Management of Patients With Febrile Neutropenia: Guideline Concordant or Overly Aggressive? *Acad Emerg Med*. enero de 2017;24(1):83-91.

7. Perron T, Emara M, Ahmed S. Time to antibiotics and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia. *BMC Health Serv Res*. diciembre de 2014;14(1):162.

8. Peyrony O, Gerlier C, Barla I, Ellouze S, Legay L, Azoulay E, et al. Antibiotic prescribing and outcomes in cancer patients with febrile neutropenia in the emergency department. *PloS one*. 2020;15(2):e0229828.

9. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *JCO*. 16 de agosto de 2000;18(16):3038-51.

10. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 de febrero de 2016;315(8):762.

11. Buccheri G, Ferrigno D, Tamburini M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: A prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution.



European Journal of Cancer. junio de 1996;32(7):1135-41.

12. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries. American Journal of Epidemiology. 15 de marzo de 2011;173(6):676-82.

13. Owolabi DK, Rowland R, King L, Miller R, Hegde GG, Shang J, et al. A comparison of ED and direct admission care of cancer patients with febrile neutropenia. American Journal of Emergency Medicine. 2015;33(7):966-9.

14. Organización mundial de la salud. Enfermedades diarreicas. 2 de Mayo 2017. Acceso 3 de junio de 2022. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.

15. Kyriacou DN, Jovanovic B, Frankfurt O. Timing of initial antibiotic treatment for febrile neutropenia in the emergency department: The need for evidence-based guidelines. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2014;12(11):1569-73.

16. Meidani M, Rostami M, Moulaei S. Blood culture in neutropenic patients with Fever. Int J Prev Med. 2012;3(2):141-142.

17. Klastersky J, Ameye L, Maertens J, Georgala A, Muanza F, Aoun M, et al. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. Int J Antimicrob Agents. 2007;30(Suppl 1):S51–9.18.

18. Denny KJ, Gartside JG, Alcorn K, Cross JW, Maloney S, Keijzers G. Appropriateness of antibiotic prescribing in the Emergency Department. J Antimicrob Chemother. 2019;74(2):515-520.

## **Anexo 1. Lista de abreviaturas**

NF: Neutropenia Febril

ED: Emergency Department

IDSA: Infectious Diseases Society of America

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

MASCC: Multinational Association for supportive Care in Cancer

ICC: Índice de Comorbilidad de Charlson.

qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment

ECOG/PS: Eastern Cooperative Oncology Group/Performance Status

RAN: Recuento Absoluto de Neutrófilos

Nitrógeno urémico en sangre (BUN)

OR: Odds Ratio

IC: Intervalo de confianza

RIQ: Rango intercuartílico

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica



**Anexo 2. Escalas mencionadas en el estudio.**

| <b>Patología</b>                         | <b>Puntuación</b> |
|--|-------------------|
| Edad                                     |                   |
| <50 años                                 | 0                 |
| 50-59 años                               | +1                |
| 60-69 años                               | +2                |
| 70-79 años                               | +3                |
| ≥80 años                                 | +4                |
| Infarto de miocardio                     | +1                |
| Insuficiencia cardiaca congestiva        | +1                |
| Enfermedad vascular periférica           | +1                |
| Enfermedad cerebrovascular               | +1                |
| Demencia                                 | +1                |
| Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica  | +1                |
| Enfermedad del tejido conectivo          | +1                |
| Enfermedad ulcerosa péptica              | +1                |
| Enfermedad hepática                      |                   |
| - Leve                                   | +1                |
| - Moderada o Severa                      | +3                |
| Diabetes Mellitus                        |                   |
| No complicada                            | +1                |
| Lesión de órgano diana                   | +2                |
| Hemiplejia                               | +2                |
| Enfermedad renal crónica moderada/severa | +2                |
| Tumor sólido                             |                   |
| Localizado                               | +2                |
| Metastásico                              | +6                |
| Leucemia                                 | +2                |
| Linfoma                                  | +2                |
| SIDA                                     | +6                |

**Tabla 6.** Índice de Comorbilidad de Charlson (12)

| ECOG/ PS | Características  |
|----------|--|
| 0        | Asintomático. Totalmente activo.   |
| 1        | Sintomático pero completamente ambulatorio (restricción de la actividad intensa).                      |
| 2        | Sintomático, pasa <50% del tiempo despierto en la cama. Capaz de autocuidado pero incapaz de trabajar. |
| 3        | Sintomático, pasa >50% del tiempo despierto en la cama. Capacidad de autocuidado limitada.             |
| 4        | Incapacidad total, incapacidad de autocuidado, confinado a la cama el 100% del tiempo despierto.       |

**Tabla 7.** ECOG/PS (11)

| Criterios del qSOFA                        | Puntuación |
|--|------------|
| Frecuencia respiratoria $\geq 22$ rpm      | 1          |
| Alteración del nivel de consciencia        | 1          |
| Presión arterial sistólica $\leq 100$ mmHg | 1          |

**Tabla 8.** Quick SOFA (qSOFA) (10)

| Ítem  | Puntuación |
|---|------------|
| <u>Gravedad de la enfermedad (severidad de los síntomas):</u> |            |
| Ausencia de síntomas/síntomas leves                           | +5         |
| Síntomas moderados  | +3         |
| Síntomas severos  | 0          |
| <u>Hipotensión (TAS &lt;90 mmHg)</u>                          |            |
| Si  | 0          |
| No  | +5         |
| <u>EPOC</u>   |            |
| Si  | 0          |
| No  | +4         |
| <u>Tipo de cáncer</u>   |            |

|   |    |
|---|----|
| Tumor sólido  | +4 |
| Hematológico, sin infección fúngica previa                  | +4 |
| Hematológico, infección fúngica previa                      | 0  |
| <u>Deshidratación que requiera fluidoterapia endovenosa</u> |    |
| Si  | 0  |
| No  | +3 |
| <u>Estado del paciente al comienzo de la fiebre</u>         |    |
| Ambulatorio   | 0  |
| Hospitalizado   | +3 |
| <u>Edad</u>   |    |
| ≥60   | +2 |
| <60   | 0  |

**Tabla 9:** Índice de riesgo MASCC (Multinational Association for supportive Care in Cancer)(9)



**Anexo 3. Tablas de descripción de la muestra según adherencia o no a las recomendaciones de las guías de práctica clínica de la NF**

| Variable                 | Adherencia n (%) | No adherencia n (%) | P valor | Total n (%) |
|--------------------------|------------------|---------------------|---------|-------------|
| Sexo                     |                  |                     | 0,018   |             |
| - Hombre                 | 41 (68,3)        | 19 (31,7)           |         | 60 (54,4%)  |
| - Mujer                  | 23 (46,0)        | 27 (54)             |         | 50 (45,5%)  |
| Edad (mediana, RIQ)      | 64 (57-72)       | 67 (54-73)          | 0,562   |             |
| ICC (mediana, RIQ)       | 5 (4-8)          | 6 (4-9)             | 0,664   |             |
| ECOG/PS                  |                  |                     | 0,315   |             |
| - 0                      | 11 (61,1)        | 7 (38,9)            |         | 18 (16,4)   |
| - 1                      | 42 (61,8)        | 26 (38,2)           |         | 68 (61,8)   |
| - 2                      | 4 (36,4)         | 7 (63,6)            |         | 11 (10,0)   |
| - 3                      | 5 (45,5)         | 6 (54,5)            |         | 11 (10,0)   |
| - 4                      | 2 (100)          | 0 (0,0)             |         | 1 (1,80)    |
| qSOFA                    |                  |                     | 0,011   |             |
| - 0                      | 53 (66,3)        | 27 (33,8)           |         | 80 (74,1)   |
| - 1                      | 8 (42,1)         | 11 (57,9)           |         | 19 (17,6)   |
| - 2                      | 2 (22,2)         | 7 (77,8)            |         | 9 (8,3)     |
| - 3                      | 0 (0,0)          | 0 (0,0)             |         | 0 (0,0)     |
| Tipo de cáncer y estirpe |                  |                     | 0,100   |             |
| - Hematológico           | 20 (71,4)        | 8 (28,6)            |         | 28 (25,5%)  |
| Linfoma                  | 19 (73,1)        | 7 (26,9)            |         | 26 (1,8%)   |
| Leucemia                 | 1 (50%)          | 1 (50)              |         | 2 (23,6%)   |
| - Sólido                 | 44(53,7)         | 38 (46,3)           |         | 82 (74,5%)  |
| Mama                     | 13 (50,0)        | 13 (50,0)           |         | 26 (23,6%)  |
| Pulmón                   | 20 (55,6)        | 16 (44,4)           |         | 36 (32,7%)  |
| Colorrectal              | 3 (60,0)         | 2 (40,0)            |         | 5 (4,5%)    |
| Testículo                | 3 (100)          | 0 (0,00)            |         | 3 (2,7%)    |
| Esófago-gástrico         | 1 (33,3)         | 2 (66,7)            |         | 3 (2,7%)    |
| Próstata                 | 1 (50,0)         | 1 (50,0)            |         | 2 (1,8%)    |
| Ovario                   | 0 (0,0)          | 2 (100)             |         | 2 (1,8%)    |
| Vía urinaria             | 1 (50,0)         | 1 (50,0)            |         | 2 (1,8%)    |
| Colangiocarcinoma        | 1 (100)          | 0 (0,0)             |         | 1 (0,9%)    |
| Cabeza y cuello          | 0 (0,0)          | 1 (100)             |         | 1 (0,9%)    |
| Primario desconocido     | 1 (100)          | 0 (0,0)             |         | 1 (0,9%)    |
| Estadío del cáncer       |                  |                     | 0,813   |             |
| - Localizado             | 39 (59,1)        | 27 (40,9)           |         | 66 (60)     |
| - Avanzado               | 25 (56,8)        | 19 (43,2)           |         | 44 (40)     |

|   |                     |                     |       |             |
|---|---------------------|---------------------|-------|-------------|
| Temperatura (°C)<br>(mediana, RIQ)              | 38,5 (38-38,9)      | 38,65 (38,10-39)    | 0,163 |             |
| Creatinina plasmática<br>(mg/dL) (mediana, RIQ) | 0,81 (0,69-1,18)    | 0,82 (0,65 - 1,10)  | 0,847 |             |
| RAN (cél/mm3) (mediana,<br>RIQ)                 | 100 (0-200)         | 200 (0-400)         | 0,066 |             |
| BUN (mg/dL) (mediana,<br>RIQ)                   | 14,93 (11,67-21,70) | 15,87 (11,67-23,33) | 0,562 |             |
| Presión arterial media<br>(mmHg) (media ± ds)   | 88,27 ± 15,534      | 81,56 ± 16,356      | 0,033 |             |
| Año de atención en<br>urgencias:                |                     |                     | 0,236 |             |
| Pre- COVID 19                                   | 50 (55,6)           | 40 (44,4)           |       | 90 (81,8)   |
| Durante COVID 19                                | 14 (70,0)           | 6 (30,0)            |       | 20 (18,2)   |
| Foco infeccioso                                 |                     |                     | 0,254 |             |
| Desconocido                                     | 35 (56,5)           | 27 (43,5)           |       | 62 (56,4)   |
| Respiratorio                                    | 9 (47,4)            | 10 (52,6)           |       | 19 (17,3)   |
| Abdominal                                       | 9 (75,0)            | 3 (25,0)            |       | 12 (10,9)   |
| Orofaringeo                                     | 8 (80,0)            | 2 (20,0)            |       | 10 (9,1)    |
| Urinario  | 3 (75,0)            | 1 (25,0)            |       | 4 (3,6)     |
| Cutáneo   | 0 (0,0)             | 2 (100)             |       | 2 (1,8)     |
| Mucositis                                       | 0 (0,0)             | 1 (100)             |       | 1 (0,9)     |
| Años de experiencia del<br>médico prescriptor   |                     |                     | 0,597 |             |
| >4 años   | 40 (56,3)           | 31 (43,7)           |       | 71 (64,5%)  |
| ≤4 años   | 24 (61,5)           | 15 (38,5)           |       | 39 (35,5%)  |
| Riesgo según índice de<br>MASCC                 |                     |                     | 0,254 |             |
| Bajo  | 43 (62,3)           | 26 (37,7)           |       | 41 (37,3%)  |
| Alto  | 21 (51,2)           | 20 (48,8)           |       | 69 (62,7%)  |
| Estancia hospitalaria (días)<br>(mediana; RIQ)  | 5 (4-8)             | 6 (5-11)            | 0,130 |             |
| Muerte a los 30 días                            |                     |                     | 0,204 |             |
| No muerte                                       | 62 (59,6)           | 42 (40,4)           |       | 104 (94,5%) |
| Muerte  | 2 (33,3)            | 4 (66,7)            |       | 6 (5,5%)    |
| Causa de la muerte                              |                     |                     | 0,269 |             |
| Sepsis  | 1 (25)              | 3 (75)              |       | 4 (66,66%)  |
| TEP   | 0 (0,0)             | 1 (100)             |       | 1 (16,66%)  |
| Progresión neoplasia                            | 1 (100)             | 0 (0,0)             |       | 1 (16,66%)  |
| Ingreso en UCI                                  |                     |                     | 0,763 |             |

|          |           |           |             |
|----------|-----------|-----------|-------------|
| - No UCI | 62 (57,9) | 45 (42,1) | 107 (97,3%) |
| - UCI    | 2 (66,7)  | 1 (33,3)  | 3 (2,7%)    |

**Tabla 10.** Descripción de la muestra según la adherencia o no al antibiótico recomendado por las guías de práctica clínica. ICC: Índice de Comorbilidad de Charlson. RAN: recuento absoluto de neutrófilos. TEP: Tromboembolismo Pulmonar.

| Variable                 | Adherencia n (%) | No adherencia n (%) | P valor | Total n (%) |
|--------------------------|------------------|---------------------|---------|-------------|
| Sexo                     |                  |                     | 0,373   |             |
| - Hombre                 | 10 (16,7)        | 50 (83,3)           |         | 60 (54,4)   |
| - Mujer                  | 5 (10,6)         | 42 (89,4)           |         | 50 (45,5)   |
| Edad (mediana, RIQ)      | 70 (59-78)       | 64 (56-72)          | 0,321   |             |
| ICC (mediana, RIQ)       | 7 (6-9)          | 6 (4-8)             | 0,451   |             |
| ECOG/PS                  |                  |                     | 0,382   |             |
| - 0                      | 2 (11,1)         | 16 (88,9)           |         | 18 (16,4)   |
| - 1                      | 8 (11,9)         | 59 (88,1)           |         | 68 (61,8)   |
| - 2                      | 3 (27,3)         | 8 (72,7)            |         | 11 (10,0)   |
| - 3                      | 1 (11,1)         | 8 (88,9)            |         | 11 (10,0)   |
| - 4                      | 1 (50,0)         | 1 (50,0)            |         | 1 (1,80)    |
| qSOFA                    |                  |                     | 0,019   |             |
| - 0                      | 10 (12,8)        | 68 (87,2)           |         | 80 (74,1)   |
| - 1                      | 1 (5,6)          | 17 (94,4)           |         | 19 (17,6)   |
| - 2                      | 4 (44,4)         | 5 (55,6)            |         | 9 (8,3)     |
| - 3                      | 0 (0,0)          | 0 (0,00)            |         | 0 (0,0)     |
| Tipo de cáncer y estirpe |                  |                     | 0,223   |             |
| - Hematológico           | 2 (7,1)          | 26 (92,9)           |         | 28 (25,5)   |
| Linfoma                  | 2 (7,7)          | 24 (92,3)           |         | 26 (1,8)    |
| Leucemia                 | 0 (0,0)          | 2 (100)             |         | 2 (23,6)    |
| - Sólido                 | 13 (16,5)        | 66 (83,5)           |         | 82 (74,5)   |
| Mama                     | 2 (8,3)          | 22 (91,7)           |         | 26 (23,6)   |
| Pulmón                   | 5 (14,3)         | 30 (85,7)           |         | 36 (32,7)   |
| Colorrectal              | 1 (20,0)         | 4 (80,0)            |         | 5 (4,5)     |
| Testículo                | 1 (33,3)         | 2 (66,7)            |         | 3 (2,7)     |
| Esófago-gástrico         | 1 (33,3)         | 2 (66,7)            |         | 3 (2,7)     |
| Próstata                 | 2 (100)          | 0 (0,0)             |         | 2 (1,8)     |
| Ovario                   | 0 (0,0)          | 2 (100)             |         | 2 (1,8)     |
| Vía urinaria             | 0 (0,0)          | 2 (100)             |         | 2 (1,8)     |
| Colangiocarcinoma        | 1 (100)          | 0 (0,0)             |         | 1 (0,9)     |
| Cabeza y cuello          | 0 (0,0)          | 1 (100)             |         | 1 (0,9)     |



|   |                     |                     |       |            |
|---|---------------------|---------------------|-------|------------|
| Primario desconocido                            | 0 (0,0)             | 1 (100)             |       | 1 (0,9)    |
| Estadio del cáncer                              |                     |                     | 0,300 |            |
| - Localizado                                    | 7 (11,1)            | 56 (88,9)           |       | 66 (60)    |
| - Avanzado                                      | 8 (18,2)            | 36 (81,8)           |       | 44 (40)    |
| Temperatura (°C)<br>(mediana, RIQ)              | 39,0 (38,5-39,2)    | 38,5 (38,0-38,9)    | 0,141 |            |
| Creatinina plasmática<br>(mg/dL) (mediana, RIQ) | 0,96 (0,77-1,20)    | 0,81 (0,67-1,10)    | 0,969 |            |
| RAN (cél/mm <sup>3</sup> ) (mediana,<br>RIQ)    | 100 (0-300)         | 100 (0-300)         | 0,845 |            |
| BUN (mg/dL) (mediana,<br>RIQ)                   | 16,33 (12,30-25,67) | 14,47 (11,67-21,24) | 0,249 |            |
| Presión arterial media<br>(mmHg) (media ± ds)   | 81 ± 17             | 86 ± 16             | 0,249 |            |
| Año de atención en<br>urgencias:                |                     |                     | 0,117 |            |
| Pre- COVID 19                                   | 10 (11,5)           | 77 (88,5)           |       | 90 (81,8)  |
| Durante COVID 19                                | 5 (25)              | 15 (75,0)           |       | 20 (18,2)  |
| Foco infeccioso                                 |                     |                     | 0,376 |            |
| Desconocido                                     | 8 (13,6)            | 51 (86,4)           |       | 62 (56,4)  |
| Respiratorio                                    | 4 (21,1)            | 15 (78,9)           |       | 19 (17,3)  |
| Abdominal                                       | 1 (8,3)             | 11 (91,7)           |       | 12 (10,9)  |
| Orofaringeo                                     | 0 (0,0)             | 10 (100)            |       | 10 (9,1)   |
| Urinario  | 2 (50,0)            | 2 (50,0)            |       | 4 (3,6)    |
| Cutáneo   | 0 (0,0)             | 2 (100)             |       | 2 (1,8)    |
| Mucositis                                       | 0 (0,0)             | 1 (100)             |       | 1 (0,9)    |
| Años de experiencia del<br>médico prescriptor   |                     |                     | 0,913 |            |
| >4 años   | 10 (14,3)           | 60 (85,7)           |       | 70 (65,4)  |
| ≤4 años   | 5 (13,5)            | 32 (86,5)           |       | 37 (34,5)  |
| Riesgo según índice de<br>MASCC                 |                     |                     | 0,169 |            |
| Bajo  | 7 (10,4)            | 60 (89,6)           |       | 41 (37,3)  |
| Alto  | 8 (20,0)            | 32 (80,0)           |       | 69 (62,7)  |
| Estancia hospitalaria (días)<br>(mediana, RIQ)  | 5 (5-11)            | 5 (4-9)             | 0,907 |            |
| Muerte a los 30 días                            |                     |                     | 0,161 |            |
| No muerte                                       | 13 (12,9)           | 88 (87,1)           |       | 104 (94,5) |
| Muerte  | 2 (33,3)            | 4 (66,7)            |       | 6 (5,5)    |

|                        |           |           |       |            |
|------------------------|-----------|-----------|-------|------------|
| Causa de la muerte     |           |           | 0,269 |            |
| - Sepsis               | 1 (25,0)  | 3 (75)    |       | 4 (66,66)  |
| - TEP                  | 0 (0,0)   | 1 (100)   |       | 1 (16,66)  |
| - Progresión neoplasia | 1 (100)   | 0 (0,0)   |       | 1 (16,66)  |
| Ingreso en UCI         |           |           | 0,478 |            |
| - No UCI               | 15 (14,4) | 89 (85,6) |       | 107 (97,3) |
| - UCI                  | 0 (0,0)   | 3 (100)   |       | 3 (2,7)    |

**Tabla 11.** Descripción de la muestra según la adherencia o no al tiempo recomendado por las guías de práctica clínica hasta administración de antibioterapia empírica. ICC: Índice de Comorbilidad de Charlson. RAN: recuento absoluto de neutrófilos. TEP: Tromboembolismo Pulmonar

| Variable                 | Adherencia n (%) | No adherencia n (%) | P valor | Total n (%) |
|--------------------------|------------------|---------------------|---------|-------------|
| Sexo                     |                  |                     | 0,296   |             |
| - Hombre                 | 25 (41,7)        | 35 (58,3)           |         | 60 (54,4)   |
| - Mujer                  | 16 (32)          | 34 (68,0)           |         | 50 (45,5)   |
| Edad (mediana, RIQ)      | 68 (62-73)       | 59 (51-70)          | 0,049   |             |
| ICC (mediana, RIQ)       | 8 (5-9)          | 5 (3-7)             | 0,014   |             |
| ECOG/PS                  |                  |                     | 0,003   |             |
| - 0                      | 4 (22,2)         | 14 (77,8)           |         | 18 (16,4)   |
| - 1                      | 20 (29,4)        | 48 (70,6)           |         | 68 (61,8)   |
| - 2                      | 7 (63,6)         | 4 (36,4)            |         | 11 (10,0)   |
| - 3                      | 8 (72,7)         | 3 (27,3)            |         | 11 (10,0)   |
| - 4                      | 2 (100)          | 0 (0,0)             |         | 1 (1,80)    |
| qSOFA                    |                  |                     | 0,000   |             |
| - 0                      | 17 (21,3)        | 63 (78,8)           |         | 80 (74,1)   |
| - 1                      | 15 (78,9)        | 4 (21,1)            |         | 19 (17,6)   |
| - 2                      | 9 (100)          | 0 (0,0)             |         | 9 (8,3)     |
| - 3                      | 0 (0,0)          | 0 (0,0)             |         | 0 (0,0)     |
| Tipo de cáncer y estirpe |                  |                     | 0,270   |             |
| - Hematológico           | 8 (28,6)         | 20 (71,4)           |         | 28 (25,5)   |
| - Linfoma                | 6 (23,1)         | 20 (76,9)           |         | 26 (1,8)    |
| - Leucemia               | 2 (100)          | 0 (0,0)             |         | 2 (23,6)    |
| - Sólido                 | 33 (40,2)        | 49 (59,8)           |         | 82 (74,5)   |
| - Mama                   | 4 (15,4)         | 22 (84,6)           |         | 26 (23,6)   |
| - Pulmón                 | 24 (66,7)        | 12 (33,3)           |         | 36 (32,7)   |
| - Colorrectal            | 1 (20,0)         | 4 (80,0)            |         | 5 (4,5)     |
| - Testículo              | 0 (0,0)          | 3 (100)             |         | 3 (2,7)     |

|  |                     |                     |       |            |
|--|---------------------|---------------------|-------|------------|
| Esófago-gástrico                             | 1 (33,3)            | 2 (66,7)            |       | 3 (2,7)    |
| Próstata                                     | 2 (100)             | 0 (0,0)             |       | 2 (1,8)    |
| Ovario                                       | 1 (50,0)            | 1 (50,0)            |       | 2 (1,8)    |
| Vía urinaria                                 | 0 (0,0)             | 2 (100)             |       | 2 (1,8)    |
| Colangiocarcinoma                            | 0 (0,0)             | 1 (100)             |       | 1 (0,9)    |
| Cabeza y cuello                              | 0 (0,0)             | 1 (100)             |       | 1 (0,9)    |
| Primario desconocido                         | 0 (0,0)             | 1 (100)             |       | 1 (0,9)    |
| Estadío del cáncer                           |                     |                     | 0,024 |            |
| - Localizado                                 | 19 (28,8)           | 47 (71,2)           |       | 66 (60)    |
| - Avanzado                                   | 22 (50,0)           | 22 (50,0)           |       | 44 (40)    |
| Temperatura (°C) (mediana, RIQ)              | 38,5 (38,3-39,0)    | 38,5 (38,0-39,0)    | 0,925 |            |
| Creatinina plasmática (mg/dL) (mediana, RIQ) | 1,00 (0,71-1,25)    | 0,80 (0,66-0,98)    | 0,237 |            |
| RAN (cél/mm3) (mediana, RIQ)                 | 200 (0-200)         | 100 (0-300)         | 0,659 |            |
| BUN (mg/dL) (mediana, RIQ)                   | 20,07 (12,60-25,67) | 13,07 (10,73-18,67) | 0,018 |            |
| PAM (mmHg) (media ± ds)                      | 77,44 ± 17,65       | 90,39 ± 13,01       | 0,000 |            |
| Año de atención en urgencias:                |                     |                     | 0,816 |            |
| Pre- COVID 19                                |                     |                     |       |            |
| Durante COVID 19                             | 34 (37,8)           | 56 (62,2)           |       | 90 (81,8)  |
|  | 7 (35,0)            | 13 (65,0)           |       | 20 (18,2)  |
| Foco infeccioso                              |                     |                     | 0,020 |            |
| Desconocido                                  | 18 (29)             | 44 (71,0)           |       | 62 (56,4)  |
| Respiratorio                                 | 10 (52,6)           | 9 (47,4)            |       | 19 (17,3)  |
| Abdominal                                    | 8 (66,7)            | 4 (33,3)            |       | 12 (10,9)  |
| Orofaríngeo                                  | 1 (19,0)            | 9 (90,0)            |       | 10 (9,1)   |
| Urinario                                     | 3 (75,0)            | 1 (25,0)            |       | 4 (3,6)    |
| Cutáneo                                      | 0 (0,0)             | 2 (100)             |       | 2 (1,8)    |
| Mucositis                                    | 1 (100)             | 0 (0,0)             |       | 1 (0,9)    |
| Años de experiencia del médico prescriptor   |                     |                     | 0,007 |            |
| >4 años                                      | 33 (46,5)           | 38 (53,5)           |       | 70 (65,4)  |
| ≤4 años                                      | 8 (20,5)            | 31 (79,5)           |       | 37 (34,5)  |
| Riesgo según índice de MASCC                 |                     |                     | 0,000 |            |
| Bajo   |                     |                     |       |            |
| Alto   | 0 (0,0)             | 69 (100)            |       | 41 (37,3)  |
|  | 41 (100)            | 0 (0,0)             |       | 69 (62,7)  |
| Estancia hospitalaria (días) (mediana, RIQ)  | 7 (5-12)            | 5 (3-8)             | 0,012 |            |
| Muerte a los 30 días                         |                     |                     | 0,001 |            |
| No muerte                                    | 35 (33,7)           | 69 (66,3)           |       | 104 (94,5) |

|                      |           |           |       |            |
|----------------------|-----------|-----------|-------|------------|
| Muerte               | 6 (100)   | 0 (0,0)   |       | 6 (5,5)    |
| Causa de la muerte   |           |           |       |            |
| Sepsis               | 4 (100)   | 0 (0,0)   |       | 4 (66,66)  |
| TEP                  | 1 (100)   | 0 (0,0)   |       | 1 (16,66)  |
| Progresión neoplasia | 1 (100)   | 0 (0,0)   |       | 1 (16,66)  |
| Ingreso en UCI       |           |           | 0,286 |            |
| No UCI               | 39 (36,4) | 68 (63,6) |       | 107 (97,3) |
| UCI                  | 2 (66,7)  | 1 (33,3)  |       | 3 (2,7)    |

**Tabla 12.** Descripción de la muestra según la adherencia o no al ámbito de tratamiento recomendado por las guías de práctica clínica según su clasificación en alto o bajo riesgo por el índice MASCC. ICC: Índice de Comorbilidad de Charlson. RAN: recuento absoluto de neutrófilos. TEP: Tromboembolismo Pulmonar. PAM: Presión arterial media.



## Anexo 4. Aprobación del CEIC Hospital de Sagunto



Comité de Ética de la Investigación

### Informe del Comité de Ética de la Investigación ( Evaluación de protocolo ) (Proyecto de Investigación Biomédica)

Doña Cristina Rivas Juegas, Secretaria del Comité Ético de Investigación del Hospital de Sagunto,

#### CERTIFICA

Que este Comité en su reunión con fecha **26 de Mayo del 2022 (Acta 2022/04)** ha evaluado el siguiente estudio en el Hospital de Sagunto:

Título: **Adherencia a las Guías de Práctica Clínica en el Paciente Oncológico con Fiebre Neutropénica Atendidos en Urgencias.**

Código de protocolo: **TFM-AGE-2022-01**

Fecha de la versión del protocolo: **Versión 2 de Mayo del 2022.**

Investigador Principal en el Hospital de Sagunto: **Ángela Gago Ezquerro.**

Servicio de: **Urgencias.**

Número de pacientes previsto incluir en el Centro: **110**

Centro: **Hospital de Sagunto y C.E.**

y considera que:

El estudio cumple con la legislación actual que regula los proyectos de investigación biomédica: Ley de Investigación biomédica 14/2007, Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos de las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y otra normativa aplicable en función de las características del estudio.

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos es adecuado.

El estudio está justificado y tiene calidad metodológica adecuada.

El modo de reclutamiento de sujetos previstos es adecuado.

La capacidad del investigador y sus colaboradores, las instalaciones y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

La capacidad del investigador y sus colaboradores, las instalaciones y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Es oportuna la realización del estudio en el Centro.

Y que este Comité emite un informe **FAVORABLE** sobre la realización del estudio en el Hospital de Sagunto y C.E. por **Ángela Gago Ezquerro**, como investigadora principal.

**También hace constar:**

Que en dicha reunión se cumplió el quórum preceptivo.

Que el investigador principal de un estudio clínico, no participa en la evaluación ni en el dictamen de los protocolos de estudios clínicos.

Que en el caso de que se evalúe algún estudio clínico del que un miembro del CEI sea investigador o colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del mismo.

Que este CEI trabaja según las normas de Buena Práctica Clínica cumpliendo las leyes reguladoras aplicables.

Lo que firma en Sagunto, a **26 de Mayo del 2022**.

**CRISTINA|**  
**RIVAS|JUESAS**

Firmado digitalmente por  
CRISTINA|RIVAS|JUESAS  
Fecha: 2022.05.26  
11:59:30 +02'00'

Firmado: Cristina Rivas Juesas.

**NOTA:** Se recuerda la obligación de comunicar al CEI la **fecha de inicio del estudio** y el envío de un **informe de seguimiento anual** e **informe final** que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente).