

1. Manejo de efectos adversos de la quimioterapia en pacientes hemato-oncológicos: Enfoque en la prevención y tratamiento de la neutropenia febril en el adulto

MANAGEMENT OF CHEMOTHERAPY ADVERSE EVENTS IN HEMATO-ONCOLOGICAL PATIENTS: FOCUS ON PREVENTION AND TREATMENT OF FEBRILE NEUTROPENIA IN ADULTS

Raquel Cabo Villalón

Graduada en Enfermería por la Universidad Pontificia de Salamanca.

RESUMEN

La neutropenia febril es una complicación frecuente y grave de la quimioterapia, con impacto clínico, pronóstico y asistencial. Esta revisión aborda su epidemiología, factores de riesgo, escalas de estratificación (MASCC y CISNE) y diferencias entre guías clínicas internacionales y nacionales. Se subraya el consenso en el inicio precoz de antibióticos y el uso racional de G-CSF, junto con divergencias en profilaxis antimicrobiana, criterios de hospitalización y duración del tratamiento. Además, se revisan innovaciones emergentes como biosimilares, biomarcadores y diagnóstico molecular rápido.

La neutropenia febril debe considerarse una urgencia clínica oncológica, cuyo manejo exige protocolos homogéneos, multidisciplinariedad y adaptación hacia un modelo de oncología personalizada y coste-efectiva.

Palabras clave: Quimioterapia, Neutropenia febril, MASCC, CISNE, G-CSF, Biosimilares.

ABSTRACT

Febrile neutropenia is a frequent and severe complication of chemotherapy, with clinical, prognostic and assistive impact. This review addresses its epidemiology, risk factors, stratification scales (MASCC and CISNE) and differences between inter-

national and national clinical guidelines. The consensus on early start of antibiotics and rational use of G-CSF is emphasized, along with divergences in antimicrobial prophylaxis, hospitalization criteria and duration of treatment. In addition, emerging innovations such as biosimilars, biomarkers and rapid molecular diagnosis are reviewed.

Febrile neutropenia should be considered a clinical oncological emergency, whose management requires homogeneous protocols, multidisciplinary and adaptation to a personalized and cost-effective oncology model.

Keywords: Chemotherapy, Febrile neutropenia, MASCC, CISNE, G-CSF, Biosimilar.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Cochrane Library, Embase y Dialnet, así como en repositorios de guías clínicas y protocolos hospitalarios oficiales y consensos internacionales.

Se incluyeron fuentes de sociedades científicas como:

- ESMO: *European Society for Medical Oncology* – “Sociedad Europea de Oncología Médica”.
- SEOM: *Sociedad Española de Oncología Médica*.
- NCCN: *National Comprehensive Cancer Network* – “Red Nacional de Cáncer Integral”.
- ASCO: *American Society of Clinical Oncology* – “Sociedad Americana de Oncología Clínica”.
- IDSA: *Infectious Diseases Society of America* – “Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas”.
- SEIMC: *Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*.
- SEHH: *Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia*.

Para la estrategia de búsqueda, se emplearon términos MeSH (*Medical Subject Headings*) y DeCS (*Descriptores en Ciencias de la Salud*), así como combinaciones específicas con operadores booleanos. Algunos de los términos utilizados fueron: “Chemotherapy”, “Febrile Neutropenia”, “Oncology”, “Hematology”, “Granulocyte Colony-Stimulating Factors”.

Las ecuaciones de búsqueda incluyeron:

- “Febrile neutropenia” AND (prevention OR prophylaxis OR G-CSF OR filgrastim OR pegfilgrastim) AND (guideline OR consensus OR randomized).
- “Neutropenia febril” AND (profilaxis OR G-CSF OR profilaxis antibiótica) AND (guía OR consenso).
- “Chemotherapy” AND (adverse effects OR toxicity) AND (neutropenia OR febrile neutropenia).

Los criterios de inclusión fueron: Estudios realizados en población adulta, publicados entre 2018 y 2025; se admitieron estudios anteriores (desde 2016) cuando aportaban evidencia relevante no disponible en investigaciones más recientes. Se incluyeron únicamente estudios en inglés o español, con acceso a texto completo. Se descartaron revisiones narrativas carentes de rigor metodológico y estudios centrados exclusivamente en población pediátrica.

Todas las tablas, figuras, gráficos y algoritmos que aparecen en el presente documento, así como la totalidad de los anexos atribuyen su autoría como propia.

JUSTIFICACIÓN

La elección de centrar esta revisión bibliográfica en la prevención y el tratamiento de la *neutropenia febril* (NF) en pacientes oncológicos y hematológicos responde a razones clínicas, epidemiológicas y sanitarias:

- 1. Alta incidencia y relevancia clínica:** La NF es una complicación frecuente en pacientes sometidos a quimioterapia, con tasas de incidencia que oscilan entre el 10 % y el 50 % en función del tipo de tumor y el régimen terapéutico empleado. En el caso de neoplasias hematológicas de alto riesgo, la incidencia puede superar el 80 %, lo que repercute directamente en la supervivencia y la calidad de vida del paciente.
- 2. Elevada morbilidad:** Pese a los avances en el manejo antimicrobiano, la mortalidad asociada a NF continúa siendo significativa, con cifras recientes que varían entre el 5 % y el 11 %, especialmente en pacientes de alto riesgo. Se ha demostrado que la administración precoz de antibióticos empíricos, preferiblemente dentro de la primera hora desde la evaluación clínica, reduce de manera considerable el riesgo de muerte.
- 3. Variabilidad en la práctica clínica:** Actualmente, existe una disparidad entre guías clínicas y protocolos hospitalarios respecto a aspectos clave del manejo, como los criterios de ingreso, la elección del tratamiento antimicrobiano, la duración de la terapia o las estrategias de desescalada.
- 4. Impacto económico y organizativo:** Los episodios de NF suelen requerir hospitalizaciones prolongadas y un uso intensivo de recursos diagnósticos y terapéuticos. La implementación de medidas preventivas eficaces y de protocolos clínicos estandarizados puede contribuir a reducir los costes asociados y mejorar la eficiencia del sistema sanitario.
- 5. Necesidad de actualización constante:** La evolución en el perfil epidemiológico de los patógenos, el aumento de resistencias antimicrobianas y la aparición de nuevas opciones terapéuticas, incluidos biosimilares de G-CSF, hacen imprescindible revisar periódicamente la evidencia disponible para adaptar la práctica clínica a los nuevos desafíos.

OBJETIVOS

En base a lo expuesto anteriormente, el presente trabajo tiene como propósito analizar y sintetizar críticamente la literatura científica más reciente, comparando guías clínicas y protocolos de referencia. El objetivo final es generar recomendaciones aplicables que mejoren la seguridad del paciente, optimicen el uso de recursos sanitarios y mantengan la eficacia de los tratamientos antineoplásicos.

Para ello, se abordarán diversos aspectos clave, como los principales efectos adversos de la quimioterapia en pacientes oncológicos y hematológicos, la fisiopatología, incidencia y repercusiones clínicas de la neutropenia febril, así como las estrategias actuales de prevención y tratamiento. Además, se compararán las recomendaciones recogidas en guías y protocolos nacionales e internacionales, y se incluirá un análisis crítico sobre su aplicabilidad en diferentes contextos asistenciales.

1. QUIMIOTERAPIA

Introducción

La quimioterapia es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento del cáncer, tanto en tumores sólidos como en neoplasias hematológicas. Su eficacia radica en su capacidad para interferir en procesos clave de la división celular, como la síntesis de ADN, el ensamblaje del huso mitótico o la actividad de enzimas esenciales. Sin embargo, al afectar también a células sanas con alta tasa de proliferación (médula ósea, mucosas, piel, epitelio gastrointestinal...), su administración conlleva un perfil de toxicidad amplio, que puede comprometer tanto la calidad de vida del paciente como la continuidad del tratamiento.

Principales toxicidades sistémicas inducidas por quimioterapia

La quimioterapia puede afectar a múltiples sistemas orgánicos, generando toxicidades de intensidad variable que, en algunos casos, obligan a modificar o suspender el tratamiento. A continuación, se detallan las principales toxicidades según el sistema afectado, junto con sus consecuencias clínicas, signos de alarma y repercusión sobre la pauta quimioterápica.

- Sistema hematológico:** La neutropenia, anemia y trombocitopenia son complicaciones frecuentes, y en algunos casos se presenta pancitopenia. Sus consecuencias incluyen infecciones graves, como la NF, hipoxia tisular y sangrado activo. Las señales de alarma abarcan fiebre, *recuento absoluto de neutrófilos* (RAN) $< 500/\mu\text{L}$ y hemorragias clínicamente relevantes. Las intervenciones preventivas incluyen el uso profiláctico de *Granulocyte Colony-Stimulating Factor* (G-CSF) o “factores estimulantes de colonias de granulocitos”, recomendados cuando el riesgo de NF es $\geq 20\%$ o $10\text{--}20\%$ con factores adicionales. En anemia, se emplea hierro intravenoso, eritropoyetina en escenarios específicos y transfusiones individualizadas. La trombocitopenia se maneja mediante ajuste de dosis, transfusiones profi-

lácticas ($<10-20 \times 10^9/L$) y, en contextos experimentales, agentes estimuladores plaquetarios.

- **Sistema gastrointestinal:** Las toxicidades incluyen mucositis, diarrea, náuseas, vómitos y colitis neutropénica. Estos efectos pueden favorecer la deshidratación o la bacteriemia por translocación intestinal. Constituyen signos de alarma el dolor abdominal intenso, la diarrea grado ≥ 3 y la incapacidad de ingesta oral. Las medidas preventivas incluyen higiene oral estricta, enjuagues con soluciones de bicarbonato o sal, y crioterapia con bolos de 5-fluorouracilo (5-FU). En las náuseas y vómitos, la profilaxis antiemética combinada (antagonistas 5-HT₃, dexametasona y antagonistas NK1; con olanzapina en casos de alto riesgo) ha demostrado mejorar la calidad de vida y la adherencia.
- **Sistema neurológico:** La neuropatía periférica inducida por taxanos y platinos, junto con alteraciones cognitivas o encefalopatía, puede causar dolor, parestesias, caídas y déficits motores. El deterioro progresivo de la funcionalidad constituye una señal de alarma. La prevención se basa en limitar la dosis acumulada, educar al usuario para la detección temprana de síntomas y, en casos refractarios, considerar el uso de fármacos coadyuvantes como duloxetine.
- **Sistema dermatológico:** Entre las manifestaciones destacan alopecia, rash cutáneo y síndrome mano-pie. Aunque raramente amenazan la vida, generan un deterioro significativo en la calidad de vida y dolor local cuando alcanzan grados ≥ 2 . El manejo incluye emolientes, corticoides tópicos y, si es necesario, reducción temporal de la quimioterapia.
- **Sistema cardiovascular:** Las antraciclinas y agentes anti-HER2 pueden provocar insuficiencia cardíaca, arritmias o eventos mayores, mientras que otros fármacos prolongan el intervalo QT. La disnea, el edema o el síncope constituyen signos de alarma. La prevención incluye ecocardiografía basal y seriada, control estricto de factores cardiovasculares y uso de dexrazoxano en pacientes de alto riesgo.
- **Sistema renal y metabólico:** La nefrotoxicidad asociada a platinos y al metotrexato en dosis altas, así como alteraciones hidroelectrolíticas (por ejemplo, el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética-SIADH) pueden desembocar en insuficiencia renal aguda. Los indicadores clave son la elevación de creatinina y la oliguria. La estrategia preventiva incluye hidratación intensiva, diuresis forzada y ajuste de dosis según función renal.
- **Sistema hepático:** Citostáticos como metotrexato, 6-mercaptopurina o antraciclinas pueden inducir citólisis, colestasis o esteatosis. Se manifiestan con ictericia, alteraciones de la coagulación o elevación de enzimas hepáticas (TGO, TGP, FA, GGT). El manejo requiere ajuste de dosis y evitar fármacos hepatotóxicos concomitantes.
- **Sistema pulmonar:** Fármacos como bleomicina o gemcitabina se asocian a neumonitis intersticial y, en casos graves, insuficiencia respiratoria. La disnea progresiva constituye un signo de alarma. La suspensión del fármaco

y la administración de corticoides sistémicos son las medidas terapéuticas principales.

- **Otros efectos relevantes:** La cistitis hemorrágica inducida por ifosfamida o ciclofosfamida puede prevenirse eficazmente con MESNA y una adecuada hidratación, reduciendo así la incidencia de formas graves.

Las toxicidades asociadas a la quimioterapia son múltiples y afectan a diversos órganos y sistemas, con repercusiones clínicas y funcionales variables. En este apartado se describen las más relevantes, el anexo I recoge una tabla resumen con las principales medidas preventivas y de soporte para las toxicidades no infecciosas más relevantes en pacientes sometidos a quimioterapia.

Riesgo cualitativo de toxicidad por clase y esquema de quimioterapia

Los distintos fármacos y clases de quimioterapia presentan perfiles específicos de toxicidad, que pueden variar en intensidad según la dosis, la combinación con otros agentes y las características individuales del paciente. A continuación, se describen de manera cualitativa los principales riesgos asociados a cada grupo de fármacos en cuanto a toxicidad hematológica, gastrointestinal, neurológica, cardíaca y renal/hepática.

- Las **antraciclinas** (como doxorubicina y epirubicina) se caracterizan por un alto riesgo de toxicidad hematológica y cardíaca, siendo esta última dosis-dependiente, por lo que es importante considerar estrategias de protección cardíaca, como el uso de dexrazoxano en pacientes con alto riesgo. En cuanto a toxicidad gastrointestinal y neurológica, presentan un riesgo moderado a bajo.
- Los **taxanos** (paclitaxel, docetaxel...) tienen una toxicidad hematológica de intensidad media a alta, así como un riesgo moderado para efectos gastrointestinales. Son conocidos por su alta incidencia de neuropatía periférica, lo que requiere un monitoreo cuidadoso y la implementación de estrategias de premedicación para minimizar esta complicación. La toxicidad cardíaca y renal asociada es generalmente baja.
- Los **platinos** (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino) presentan toxicidad hematológica y gastrointestinal de intensidad media, con un riesgo elevado de efectos neurológicos, especialmente neuropatía periférica y disestesias provocadas por frío en el caso del oxaliplatino. Su toxicidad renal varía, siendo particularmente alta para el cisplatino, por lo que es fundamental una adecuada hidratación y medidas de soporte renal. Además, el cisplatino se asocia a un alto riesgo de náuseas y vómitos, por lo que la profilaxis antiemética es esencial.
- Los **antimetabolitos** como 5-fluorouracilo, capecitabina, metotrexato y citarabina presentan toxicidad hematológica y neurológica de intensidad variable, con un alto riesgo de toxicidad gastrointestinal, principalmente mucositis y diarrea. La toxicidad renal es especialmente relevante en altas dosis de metotrexato, por lo que es necesario monitorizar la función renal y administrar leu-

covorina para reducir toxicidad. Además, la deficiencia en la enzima *dihidropirimidina deshidrogenasa* (DPYD) puede incrementar la toxicidad del 5-FU.

- Los **alquilantes** (ciclofosfamida, ifosfamida) tienen una toxicidad hematológica moderada a alta y efectos gastrointestinales de intensidad media. Aunque la toxicidad neurológica y cardíaca suele ser baja, la ifosfamida se asocia a cistitis hemorrágica, que puede prevenirse mediante la administración de MESNA y adecuada hidratación.
- El **irinotecán** presenta toxicidad hematológica y neurológica moderada, con una alta incidencia de diarrea, que puede ser temprana o tardía, requiriendo un manejo específico. Su toxicidad renal y cardíaca es generalmente baja, aunque se recomienda monitorización cuidadosa.
- La **gemcitabina** provoca toxicidad hematológica de moderada a alta intensidad y efectos gastrointestinales moderados, con baja incidencia de toxicidad neurológica, cardíaca y renal.
- Por último, los **alcaloides de la vinca** tienen toxicidad hematológica moderada y una alta incidencia de neuropatía periférica, además de efectos secundarios gastrointestinales leves, como el estreñimiento severo de origen autonómico. La toxicidad cardíaca y renal es baja en este grupo.

Es importante destacar que los niveles de riesgo señalados son cualitativos y deben interpretarse en función del régimen específico, dosis administrada y características individuales del paciente para orientar el manejo clínico y las decisiones terapéuticas.

Cada clase de fármaco antineoplásico presenta un perfil característico de toxicidades, que puede variar según el esquema, la dosis administrada y las características del paciente. Conocer estas diferencias es esencial para anticipar complicaciones, diseñar estrategias de prevención y adaptar el manejo clínico de forma individualizada.

El *Anexo II* recoge un resumen cualitativo de los riesgos más relevantes vinculados a las principales clases y agentes terapéuticos utilizados en oncología y hematología.

Clasificación y documentación de efectos adversos

La *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), en su versión 5.0 publicada en noviembre de 2017 por el U.S. National Cancer Institute, representa el estándar internacional para la clasificación, descripción y cuantificación de *eventos adversos* (EA) tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica oncológica. Su implementación permite homogeneizar la terminología, facilitar la comparación entre diferentes estudios y garantizar una adecuada trazabilidad de la toxicidad registrada.

Cada evento adverso se codifica en CTCAE siguiendo varios criterios:

1. Sistema u órgano afectado (por ejemplo, “trastornos del sistema sanguíneo y linfático” o “trastornos gastrointestinales”).

2. Término específico que describe el evento (por ejemplo, neutropenia, mucositis oral o neuropatía periférica).

3. Definición operacional precisa del evento.

4. Grado de severidad basado en criterios cuantitativos y clínicos.

Además de la clasificación por grados de severidad, la versión 5.0 del CTCAE recomienda incluir una serie de variables adicionales que permiten contextualizar y valorar el impacto real del evento adverso en la evolución del paciente y en la planificación terapéutica. Entre las variables clave a registrar se encuentran:

- Fecha de inicio y finalización del evento.
- Duración del evento, expresada en días.
- Relación causal con el tratamiento antineoplásico (clasificada como probable, posible o no relacionada).
- Desenlace del evento (resuelto, en curso, con secuelas o fallecimiento).
- Intervenciones realizadas, tales como reducción de dosis, suspensión temporal o definitiva del tratamiento, o medidas de soporte farmacológico.
- Repercusión sobre el plan terapéutico, como retraso de ciclos, cambio de esquema o modificación de la línea de tratamiento.

Estas variables complementarias resultan esenciales para el análisis longitudinal de la toxicidad, la toma de decisiones clínicas personalizadas y la evaluación de calidad en los servicios oncológicos.

2. NEUTROPENIA FEBRIL

Introducción

La NF constituye una urgencia clínica oncológica de máxima relevancia. Se define por la presencia de fiebre junto con un RAN < 500 células/μL, o < 1000 células/μL con previsión de descenso a menos de 500 células/μL en las siguientes 48 horas. Esta definición es consistente en las principales guías internacionales (IDSA, 2020; ASCO, 2022; ESMO, 2023; NCCN, 2024).

El riesgo vital de la NF radica en la rápida progresión a sepsis y shock séptico, debido a la ausencia de una respuesta inflamatoria eficaz en el paciente neutropénico. Por ello, se considera una emergencia médica en la que resulta imprescindible iniciar antibioterapia empírica intravenosa en la primera hora de la evaluación clínica inicial (“golden hour”).

La estratificación del riesgo clínico mediante herramientas validadas como el índice MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) y la escala CISNE (*Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*) permite diferenciar pacientes candidatos a tratamiento ambulatorio de aquellos que requieren ingreso hospitalario y monitorización intensiva.

Tabla 1. % de incidencia y mortalidad según el tipo de neoplasia.

Tipo de neoplasia / esquema	Incidencia de NF	Mortalidad asociada	Comentarios clínicos
Tumores sólidos de bajo riesgo (mama, colon en adyuvancia estándar)	10–20 %	< 5 %	Generalmente episodios autolimitados; riesgo depende de comorbilidades y profilaxis con G-CSF
Tumores sólidos de alto riesgo (pulmón, cabeza y cuello, regímenes combinados intensivos)	20–40 %	5–8 %	Mayor incidencia con esquemas combinados (platinos + taxanos)
Linfomas agresivos: <i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i> (DLBCL), Burkitt...	40–60 %	7–10 %	Riesgo elevado en esquemas como R-CHOP-14 o EPOCH; hospitalización frecuente
Leucemias agudas: <i>Leucemia Aguda Linfoblástica</i> (LAL), <i>Leucemia Mieloide Aguda</i> (LMA)...	70–90 %	10–15 %	Mayor riesgo por neutropenia profunda y prolongada; infecciones fúngicas relevantes
Síndromes mielodisplásicos / mieloproliferativos	50–70 %	8–12 %	Riesgo condicionado por edad y duración de neutropenia
Trasplante hematopoyético (allogénico)	> 80 %	15–20 %	NF casi universal; elevada mortalidad en infecciones bacterianas y fúngicas

A pesar de los avances terapéuticos, que han reducido la morbilidad y mejorado la continuidad del tratamiento oncológico, persisten retos clínicos y organizativos:

- Heterogeneidad en la aplicación de los criterios clínicos.
- Necesidad de optimizar recursos hospitalarios.
- Adaptación de las guías internacionales a contextos sanitarios locales.
- Aparición de infecciones por microorganismos multirresistentes.

En este escenario, se anticipa un futuro con un enfoque más personalizado, apoyado en diagnósticos rápidos, algoritmos de decisión clínica basados en inteligencia artificial y estrategias de seguimiento remoto mediante telemedicina.

Epidemiología

La incidencia y el impacto clínico de la neutropenia febril varían en función del tipo de tumor, el esquema quimioterápico y las características del paciente.

Fisiopatología

La fisiopatología de la NF se fundamenta en la supresión medular inducida por quimioterapia, que reduce de forma significativa la producción de neutrófilos en la médula ósea. Esta neutropenia se acompaña de una alteración de las barreras mucocutáneas, en especial a nivel del tracto gastrointestinal, lo que favorece la translocación de bacterias desde superficies colonizadas hacia el torrente sanguíneo. Además, la disbiosis inducida por antibióticos y quimioterapia desempeña un papel creciente en la pérdida de resistencia a la colonización y en la expansión de patógenos multirresistentes.

En condiciones normales, los neutrófilos son esenciales para generar una respuesta inflamatoria visible frente a infecciones. En su ausencia, los signos clínicos clásicos pueden estar atenuados o ausentes; por ejemplo, celulitis sin eritema o neumonía sin consolidación evidente, lo que dificulta el diagnóstico precoz. Como consecuencia, las infecciones en pacientes neutropénicos pueden evolucionar de forma fulminante hacia shock séptico o fallo multiorgánico en pocas horas.

Entre los factores que agravan este riesgo se incluyen:

- Neutropenia profunda (< 100 células/ μ L).
- Duración prolongada de la neutropenia (> 7 días).
- Edad avanzada, comorbilidades o deterioro funcional.
- Colonización previa por *microorganismos multirresistentes* (MMR).
- Lesión mucosa grave que facilita infecciones fúngicas o virales oportunistas.

Este escenario justifica la necesidad de protocolos clínicos rápidos y estandarizados, que aseguren tanto el inicio precoz del tratamiento antimicrobiano como la adecuada estratificación y monitorización activa del paciente.

Etiología

La etiología infecciosa de la neutropenia febril ha experimentado cambios significativos en las últimas décadas. Tradicionalmente, los bacilos Gram negativos fueron los principales responsables, pero desde la introducción masiva de catéteres venosos centrales y la profilaxis antimicrobiana se observó un aumento de cocos Gram positivos. En los últimos cinco años, varias series han mostrado nuevamente un predominio relativo de Gram negativos

Tabla 2. Frecuencia y patógenos principales aislados en la NF.

Grupo microbiano	Patógenos principales	Frecuencia típica	Tendencias recientes
Gram-Positive Cocci (GPC)	<i>Staphylococcus coagulasa-negativo</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus spp.</i>	Alta	Asociados a catéteres centrales; en algunas series superados por GNB
Gram-Negative Bacilli (GNB)	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterobacter cloacae</i>	Dominantes en varias cohortes	Aumento de <i>Betalactamasas de Espectro Extendido</i> (BLEE) y <i>Klebsiella pneumoniae carbapenemasa</i> (KPC). Mayor mortalidad
Hongos	<i>Candida spp.</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>	Menor frecuencia global	Relevantes en neutropenia prolongada; incremento de IFIs.
Virus	<i>Herpes Simplex Virus (HSV)</i> , <i>Varicella-Zoster Virus (VZV)</i> , <i>Influenza</i> , <i>RSV</i> , <i>SARS-CoV-2</i>	Casos esporádicos	Mayor detección gracias a PCR múltiples. Importancia en brotes

multirresistentes, especialmente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, asociados a mayor mortalidad.

Además, en pacientes con neutropenia prolongada (>10–14 días) son relevantes las *infecciones fúngicas invasivas* (IFIs), particularmente candidemia y aspergilosis; mientras que los virus respiratorios como influenza, *Respiratory Syncytial Virus* (RSV) o *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), adquieren mayor importancia gracias a técnicas moleculares de diagnóstico rápido.

Clasificación

La CTCAE en su versión 5.0, establece los grados de neutropenia y de NF en función del *Absolute Neutrophil Count* (ANC) o *Recuento Absoluto de Neutrófilos* (RAN) y la presencia o ausencia de fiebre:

• Neutropenia (aislada, sin fiebre)

- Grado 1: ANC < LLN (*Lower Limit of Normal* o límite inferior de la normalidad) – 1500/ μ L
- Grado 2: ANC 1000–1499/ μ L
- Grado 3: ANC 500–999/ μ L
- Grado 4: ANC < 500/ μ L

• Neutropenia febril (evento compuesto: Neutropenia + fiebre)

- Grado 3: ANC < 1000/ μ L + fiebre > 38,3 °C (única) o $\geq$ 38,0 °C sostenida > 1 hora.
- Grado 4: Evento con riesgo vital que requiere intervención médica urgente.
- Grado 5: Muerte relacionada con el evento.

Secuencia temporal desde la administración de quimioterapia hasta la aparición de NF

La aparición de la NF sigue una cronología relativamente predecible:

- Día 0: Administración de quimioterapia. Daño inicial a progenitores mieloides.
- Días 1–3: Apoptosis precoz de precursores; sin cambios significativos en hemograma.
- Días 4–7: Descenso progresivo de neutrófilos; riesgo creciente, aunque habitualmente asintomático.
- Días 7–14: Nadir hematológico (RAN < 0,5 $\times$ 10⁹/L) y máxima vulnerabilidad; aparición típica de NF.
- Días 14–21: Recuperación medular progresiva con resolución clínica si manejo adecuado.
- $\geq$ 21 días: Retorno a valores basales; preparación para nuevo ciclo de quimioterapia.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo que condicionan la probabilidad de complicaciones graves (ingreso en UCI, sepsis, mortalidad...) se agrupan en cinco grandes categorías:

• Relacionados con el paciente

- Edad avanzada (más de 65 años) y estado funcional deteriorado, evaluado mediante la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), con una puntuación $\geq$ 2.
- Comorbilidades relevantes: Enfermedad respiratoria crónica, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión arterial, malnutrición (albúmina $\leq$ 3,5 g/dL).

• Relacionados con la enfermedad

- Neoplasias hematológicas agresivas (LMA, LLA, linfomas de alto grado), que cursan con mielosupresión profunda y prolongada.
- Cáncer metastásico o con elevado volumen tumoral, que comprometen el estado general del paciente.

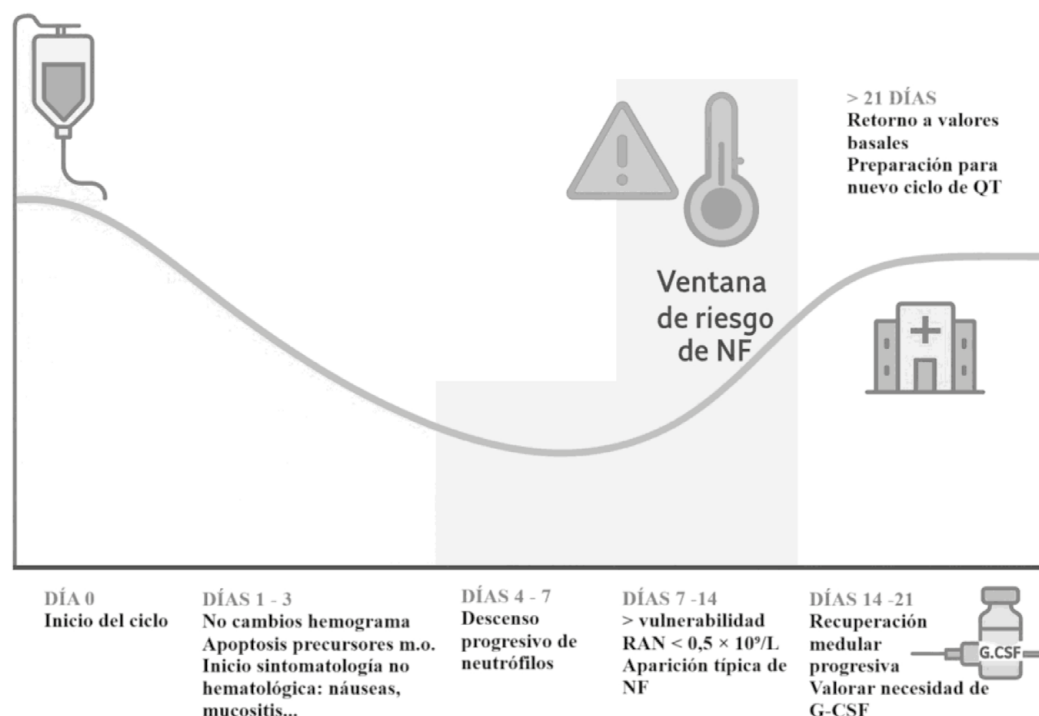


Imagen 1. Secuencia temporal desde la administración de la quimioterapia hasta la aparición de la NF.

• Relacionados con el tratamiento

- Esquemas de quimioterapia con riesgo ≥ 20 % de NF, o riesgo intermedio (10–20 %) si concurren factores adicionales (edad avanzada, insuficiencia renal).
- Tratamientos combinados (quimioterapia + radioterapia), múltiples ciclos o líneas de tratamiento, que intensifican la inmunosupresión.

• Relacionados con el episodio actual

- Inestabilidad hemodinámica (hipotensión, taquicardia).
- Disfunción orgánica aguda (renal, respiratoria, hepática).
- Foco infeccioso grave identificado (p. ej., neumonía, peritonitis).

• Antecedentes microbiológicos

- Historia de colonización o infección por patógenos multirresistentes (BLEE, KPC, MRSA, Pseudomonas aeruginosa resistente).
- Determinan la necesidad de ajustar el tratamiento antibiótico empírico inicial de forma más amplia y rígida.

Complicaciones

La neutropenia febril puede desencadenar una serie de complicaciones infecciosas y sistémicas de elevada gravedad, cuya incidencia y desenlace dependen del tipo de cáncer, el esquema terapéutico y las características del paciente:

Tabla 3. Factores de riesgo y su implicación clínica en la NF.

Categoría	Factores específicos	Implicación clínica
Paciente	Edad > 65 años, ECOG ≥ 2, comorbilidades (EPOC, insuficiencia renal, cardiovasculares, diabetes, malnutrición o albúmina ≤ 3,5 g/dL.)	Mayor riesgo de complicaciones graves, hospitalización y mortalidad
Neutropenia	RAN < 100/μL, duración > 7 días	Riesgo elevado de bacteriemia e infecciones fúngicas invasivas
Tratamiento	Esquemas con riesgo (%), combinaciones con radioterapia, múltiples líneas	Inmunosupresión profunda y prolongada
Episodio actual	Inestabilidad hemodinámica, disfunción orgánica, foco clínico grave	Necesidad de manejo hospitalario urgente e intensivo
Microbiología previa	Colonización/ infección por microorganismos multirresistentes: BLEE, KPC, MRSA, P. aeruginosa...	Determina elección de antibioterapia empírica inicial

Tabla 4. Complicaciones de la neutropenia febril y su implicación clínica.

Categoría	Complicación específica	Implicación clínica
Infecciosas	Bacteriemia (Gram – y Gram +)	Alta mortalidad sin inicio precoz de antibióticos
	Fungemia / IFI	Riesgo elevado en neutropenia prolongada; necesidad de antifúngicos empíricos
Sistémicas	Sepsis y shock séptico	Riesgo de fallo multiorgánico, ingreso en UCI
Oncológicas	Retraso o suspensión de quimioterapia	Compromete eficacia del tratamiento antineoplásico
Global	Mortalidad 5–15 %	Variable según tumor, esquema de quimioterapia (QT) y comorbilidades

• Complicaciones infecciosas

- **Infecciones bacterianas graves:** Predominio de bacilos Gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*) y Gram positivos (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*).
- **Infecciones fúngicas invasivas (IFI):** Especialmente en neutropenias prolongadas (> 7 días), con mayor riesgo de *Candida spp.* y *Aspergillus fumigatus*.
- **Fungemia:** Asociada a uso prolongado de catéteres y antibióticos de amplio espectro.

• Complicaciones sistémicas

- Sepsis y shock séptico: Evolución rápida, con riesgo elevado de fallo multiorgánico.
- Morbilidad y mortalidad: Tasas de mortalidad asociada entre 5% y 15% según tipo de tumor y situación clínica.
- Impacto en tratamiento oncológico: Retraso, reducción de dosis o suspensión de quimioterapia, con posible repercusión en el control tumoral y en la supervivencia global.

Pronóstico

El pronóstico de la NF depende de la interacción entre las características del paciente, el tipo de neoplasia y el tratamiento recibido:

- Mortalidad global: 5–15 %, más elevada en neoplasias hematológicas y en pacientes con neutropenia profunda y prolongada.
- Práctica clínica real: Hospitalización frecuente, con mortalidad intrahospitalaria aproximada del 6 %.
- Seguimiento a largo plazo (hematología): Mortalidad del 15,8 % al mes, del 25,9 % a los 3 meses y del 34,1 % al año tras un episodio de NF.

Factores asociados a peor pronóstico:

- Retraso en el inicio de antibioterapia (más allá de la primera hora).
- Edad avanzada, comorbilidades significativas, estado funcional ECOG ≥ 2 .
- Neoplasias hematológicas agresivas, regímenes altamente mielotóxicos.
- Neutropenia profunda (RAN < 100/ μ L) y prolongada (>7 días).
- Foco infeccioso grave documentado (p. ej., neumonía, bacteriemia por Gram negativos multirresistentes).

• Herramientas de estratificación pronóstica

La identificación precoz de pacientes de alto riesgo es esencial para guiar el manejo. Existen dos escalas principales:

Tabla 5. Factores de peor pronóstico en NF y su implicación clínica.

Paciente	Edad >65 años, ECOG ≥ 2 , comorbilidades (renal, cardíaca, respiratoria)	Mayor riesgo de complicaciones y mortalidad
Tumor/tratamiento	Neoplasias hematológicas agresivas, QT intensiva, QT+RT	Neutropenia más profunda y prolongada
Neutropenia	RAN <100/ μ L, duración >7 días	Riesgo elevado de IFIs y sepsis fulminante
Infección/foco clínico	Neumonía, sepsis, shock, MMR	Mortalidad hospitalaria elevada
Tiempo de respuesta	Retraso en antibioterapia inicial	Incremento significativo de mortalidad
Escalas pronósticas	MASCC bajo / CISNE alto	Identificación de alto riesgo: ingreso y monitorización intensiva

- **Índice MASCC** (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*)
- » Población: NF en general (sólidos y hematológicos).
 - » Variables: 7 parámetros clínicos.
 - » Puntuación máxima: 26.
 - » Interpretación:
 - ≥21 puntos: Bajo riesgo, posible manejo ambulatorio.
 - <21 puntos: Alto riesgo, requiere hospitalización.
 - » Fortaleza: Alta sensibilidad (≈95 %).
 - » Limitación: Menor especificidad en tumores sólidos estables.

Tabla 6. Ítems del índice MASCC.

Variable	Puntuación
Características (síntomatología) del episodio: (seleccionar 1)	
• Sin síntomas o leves	5
• Moderados	3
• Graves	0
Ausencia de hipotensión	5
Ausencia de EPOC	4
Tumor sólido/hematológico sin infección fúngica previa	4
Ausencia de deshidratación	3
Estado ambulatorio al inicio de la fiebre	3
Edad <60 años	2
Máximo total	26

- **Escala CISNE** (*Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*)
- » Población: Tumores sólidos en quimioterapia de intensidad baja o moderada, NF estable.

- » Variables: 6 parámetros clínico-analíticos.
- » Puntuación máxima: 8.
- » Interpretación:
 - 0 puntos: Bajo riesgo.
 - 1–2 puntos: Riesgo intermedio.
 - ≥3 puntos: Alto riesgo (≈30 % complicaciones).
- » Fortaleza: Alta especificidad (≈85–90 %).
- » Limitación: Uso exclusivo en pacientes con tumores sólidos y neutropenia febril aparentemente estable.

Tabla 7. Ítems de la escala CISNE..

Variable	Puntuación
ECOG PS ≥2	2
Hiperglucemia por estrés	2
EPOC	1
Enfermedad cardiovascular crónica	1
Mucositis grado ≥2	1
Monocitos <200/μL	1
Máximo total	8

– Comparación escala MASCC vs CISNE

La combinación MASCC + CISNE se considera la estrategia más segura en práctica clínica: El MASCC ofrece rapidez y sensibilidad en urgencias, mientras que el CISNE aporta mayor especificidad en tumores sólidos clínicamente estables. En el contexto español, la *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM) y la *Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia* (SEHH) recomiendan aplicar ambas escalas junto con criterios clínicos adicionales antes de permitir el manejo ambulatorio.

Además de la estratificación en bajo y alto riesgo, existen situaciones clínicas específicas que obligan a considerar a los pacientes como alto riesgo, independientemente de la puntuación MASCC o CISNE:

Tabla 8. Índice MASCC vs escala CISNE.

Característica	MASCC	CISNE
Población objetivo	NF en general (sólidos + hematológicos)	Tumores sólidos estables
Nº de variables	7	6
Tipo de variables	Clínicas simples	Clínicas + analíticas
Puntuación máxima	26	8
Criterio bajo riesgo	≥21	0
Sensibilidad	Alta (≈95 %)	Moderada (≈80 %)
Especificidad	Moderada (≈65 %)	Alta (≈85–90 %)
Validación en España	No específica	Sí (estudio FINITE)

- » **Terapia con CAR-T cells:** Riesgo elevado de infecciones graves por inmunosupresión multifactorial. Pueden asociar síndrome de liberación de citocinas y neurotoxicidad, complicando el diagnóstico.
- » **Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH):** Especialmente con *enfermedad injerto contra huésped* (EICH) activa o bajo tratamiento inmunosupresor. Riesgo aumentado de infecciones bacterianas, fúngicas y virales oportunistas.
- » **Leucemias agudas post-quimioterapia:** Tanto en inducción como en consolidación. Asociadas a neutropenias más profundas y prolongadas, lo que incrementa la probabilidad de sepsis grave e infecciones fúngicas invasoras.
- » **Mucositis grave (grado 3–4 OMS):** Puerta de entrada importante para bacteriemias (Gram+ y Gram–). Se recomienda cobertura antibiótica más amplia y vigilancia estrecha.

A continuación, se ejemplifica su aplicación en dos casos ficticios:

CASO 1: Mujer de 48 años, diagnosticada de *leucemia mieloide aguda* (LMA) en inducción con citarabina + daunorrubicina.

- Antecedentes: Sin comorbilidades relevantes.
- Consulta por fiebre de 38,4 °C de inicio brusco en las últimas 3 horas.

Exploración: TA 118/75 mmHg, FC 88 lpm, SatO₂ 97 %, consciente y orientada, sin signos de sepsis, leve mucositis grado 1.

Analítica:

- RAN: 200/μL
- Monocitos: 250/μL
- Glucemia: 105 mg/dL
- No foco infeccioso claro en exploración inicial.

Índice MASCC

- Características (sintomatología) del episodio: +3
- Ausencia de hipotensión: +5
- Ausencia de EPOC: +4
- Tumor sólido o hematológico sin infección fúngica previa: +4
- Ausencia de deshidratación: +3
- Estado ambulatorio al inicio de la fiebre: +5
- Edad < 60 años: +2

Total = 26 puntos (máximo posible): Bajo riesgo

Según el índice MASCC, esta paciente sería candidata a manejo ambulatorio, aunque al tratarse de una LMA en inducción el riesgo real es mayor, y la práctica clínica recomienda ingreso por neutropenia profunda y prolongada.

La escala CISNE no estaría indicada en este caso, ya que está validada sólo en pacientes con tumores sólidos clínicamente estables.

CASO 2: Paciente: Varón, 63 años. Antecedente oncológico: Cáncer de colon estadio III en quimioterapia adyuvante (FOLFOX: *FOLinic acid-Fluorouracil-OXaliplatin*). Situación clínica:

- Día +9 del ciclo.
- Fiebre 38,4 °C.
- Hemograma: RAN 420/μL.
- Constantes: TA 125/80 mmHg, FC 90 lpm, SatO₂ 98 %, T_a 38,4 °C.
- Exploración: Sin foco claro, buen estado general.
- Comorbilidades: Hipertensión arterial y dislipemia. No EPOC, no cardiopatía grave.
- ECOG 1.
- Glucemia 118 mg/dL.

Índice MASCC

- Características (sintomatología) del episodio: +3
- Ausencia de hipotensión: +5
- Ausencia de EPOC: +4
- Tumor sólido o hematológico sin infección fúngica previa: +4
- Ausencia de deshidratación: +3
- Estado ambulatorio al inicio de la fiebre: +5
- Edad < 60 años → 0

Total = 24 puntos (máximo posible): Bajo riesgo

Aplicación de escala CISNE

- ECOG ≥2: 0
- Hiperglucemia por estrés: 0
- EPOC: 0
- Enfermedad cardiovascular crónica: 0
- Mucositis ≥2: 0
- Monocitos <200/μL: 0

Total = 0 puntos: bajo riesgo

Tabla 9. Características de los G-CSF en la profilaxis de NF.

Fármaco	Posología habitual	Inicio recomendado	Ventajas	Inconvenientes
Filgrastim	5 µg/kg/día SC hasta recuperación	24–72 h post-QT	Ajuste flexible, menor coste	Inyección diaria
Pegfilgrastim	6 mg SC dosis única	24 h post-QT	Comodidad, alta adherencia	Coste elevado
Lenograstim	150 µg/m ² /día SC	24–72 h post-QT	Glucosilación similar natural	Baja disponibilidad
Biosimilares	Igual que referencia	Igual que referencia	Equivalencia clínica, menor coste	—

Conclusión caso 2: Paciente con tumor sólido, clínicamente estable, bajo riesgo según MASCC y CISNE. Candidato a manejo ambulatorio con antibióticos orales, seguimiento estrecho en 24–48h y acceso rápido al hospital.

Prevención

- **Estrategia:** Identificación precoz de pacientes con riesgo ≥ 20 % de NF, o 10–20 % con factores añadidos (edad > 65 años, comorbilidad, ECOG ≥ 2 , quimioterapia intensiva).

Medidas generales

Objetivo: Reducir infecciones graves, hospitalizaciones y preservar la *intensidad relativa de dosis* (IRD) de quimioterapia.

- » Educación sanitaria tanto a pacientes como a cuidadores: Información sobre higiene personal, lavado de manos, manipulación de alimentos y cuidado oral; así como sobre vacunación y prevención de infecciones respiratorias, especialmente en temporada de riesgo.
- » Detallar signos y síntomas de alarma, así como instrucciones para contacto rápido con el equipo médico ante fiebre o síntomas sugestivos de infección.
- » Evitar el consumo de alimentos crudos o poco cocidos y la exposición a personas con infecciones activas.

» Considerar aislamiento protector en pacientes con neutropenia prolongada o profunda, correcta manipulación de CVC y aplicar medidas de barrera según protocolo institucional para la prevención de infecciones nosocomiales.

» Soporte nutricional y psicológico

Profilaxis farmacológica

– *Profilaxis mediante el uso de G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor)*

Indicaciones principales:

- » Riesgo ≥ 20 % de NF.
- » Riesgo 10–20 % + factores añadidos (edad ≥ 65 , comorbilidades, ECOG ≥ 2 , episodios previos de NF).

Tipos disponibles:

- » Filgrastim (acción corta).
- » Pegfilgrastim (acción prolongada).
- » Lenograstim (menos disponible).
- » Biosimilares (equivalencia clínica, menor coste).

En la tabla 9 se muestra una comparativa práctica de G-CSF.

Tabla 10. Factores hematopoyéticos y su aplicación clínica en la NF.

Factor	Diana principal	Efecto	Uso clínico	Limitaciones
G-CSF	Progenitores granulocíticos	↑ Neutrófilos	Prevención de NF, movilización de células madre hematopoyéticas	Dolor óseo, esplenomegalia, coste
GM-CSF	Progenitores granulocíticos + monocitos	↑ Neutrófilos y monocitos	Inmunodeficiencias, fallo medular	> número de EA sistémicos, fiebre
M-CSF	Progenitores monocíticos	↑ Monocitos/macrófagos	Estudios en infecciones graves	Uso limitado
EPO	Progenitores eritroides	↑ Hematíes	Anemia por QT o insuficiencia renal	No aumenta neutrófilos
TPO miméticos	Megacariocitos	↑ Plaquetas	Trombocitopenia inmune o post-QT	No actúa en neutrófilos

Mientras que el pegfilgrastim y sus biosimilares son preferidos por adherencia y comodidad; filgrastim sigue siendo válido en contextos de menor coste o necesidad de ajuste flexible.

La tabla 10 muestra la comparación con otros factores estimulantes de colonias.

En conjunto, los G-CSF constituyen la estrategia profiláctica de referencia frente a la neutropenia febril en adultos, con una eficacia y seguridad ampliamente validadas. El uso de GM-CSF queda relegado a contextos muy específicos debido a su mayor perfil proinflamatorio. En la práctica clínica, la elección entre filgrastim y pegfilgrastim responde más a consideraciones de logística, adherencia y coste que a diferencias de eficacia. Finalmente, la disponibilidad de biosimilares consolida un beneficio adicional en términos de sostenibilidad, al ofrecer equivalencia clínica con un ahorro significativo para los sistemas de salud.

En el *anexo III* se recoge la incidencia de NF en adultos según tipo de tumor y esquema terapéutico, con y sin profilaxis con G-CSF.

El uso terapéutico de G-CSF (no solo profilaxis) resulta controvertido, pero recomendado en:

- » Neutropenia profunda ($<100/\mu\text{L}$) con sepsis, inestabilidad hemodinámica o usuarios con factores de riesgo de recuperación medular lenta (p. ej., leucemia aguda, TPH reciente).
- » Pacientes con factores de riesgo (edad avanzada, comorbilidades graves, enfermedad mieloproliferativa).

Produce una reducción de la duración de la neutropenia y menor estancia hospitalaria, aunque no siempre reduce la mortalidad. La dosis recomendada es Filgrastim $5 \mu\text{g/kg/día}$ SC o IV, hasta recuperación de RAN $>500/\mu\text{L}$ en dos determinaciones consecutivas. Se deberá suspender al alcanzar recuperación hematológica o tras resolución clínica estable.

– *Profilaxis antimicrobiana:*

- » **Antibióticos:** Fluoroquinolonas (levofloxacin, ciprofloxacino) exclusivamente en neutropenia >7 días de alto riesgo (ej. LMA, trasplante alogénico).
- » **Antifúngicos:** Posaconazol (leucemias agudas, TPH alogénico); voriconazol/isavuconazol si riesgo de aspergilosis.
- » **Antivirales:** Aciclovir en pacientes seropositivos para HSV/VZV sometidos a quimioterapia intensiva o trasplante. Oseltamivir durante la temporada gripal o en exposición confirmada a virus influenza.

Manejo terapéutico (véanse los algoritmos de actuación e infografía práctica incluidos en los anexos IV, V y VI).

1. Sospecha clínica de NF

- Fiebre $\geq 38.3^\circ\text{C}$ una vez, o $\geq 38.0^\circ\text{C}$ mantenida ≥ 1 hora.
- RAN $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ o $<1.0 \times 10^9/\text{L}$ con descenso esperado.

2. Evaluación inmediata (≤ 60 minutos)

- Revisar historia clínica, valorar constantes vitales y realizar una exploración completa; prestando especial atención a piel, mucosa oral y orofaríngea, zona perineal y puntos de inserción de catéteres venosos.
- Identificar factores de riesgo, incluyendo: Edad avanzada, comorbilidades significativas, presencia de foco infeccioso clínico, estado funcional alterado (según la escala ECOG), tipo de neoplasia y tratamiento recibido.
- Aplicar el índice MASCC y en caso pertinente, la escala CISNE (esta última en pacientes con tumores sólidos y buen estado clínico).
- Pruebas complementarias: Solicitar análisis de sangre urgente que incluya hemograma y bioquímica completa, con determinación de *Lactato Deshidrogenasa* (LDH), perfil renal, perfil hepático y *Proteína C Reactiva* (PCR). En caso de sospecha de sepsis o shock séptico, ampliar el estudio con medición de *procalcitonina* (PCT). Además, solicitar sedimento urinario y urocultivo. Si el usuario presenta un catéter venoso central, realizar hemocultivos diferenciales, tanto periféricos como de cada luz del catéter.
- Realizar pruebas dirigidas según la sospecha del foco infeccioso:
 - Diarrea: Coprocultivo y estudio de *Clostridioides difficile*.
 - Foco respiratorio: Radiografía de tórax, antígenos urinarios para *Legionella pneumophila* y *Streptococcus pneumoniae*, exudado nasofaríngeo para virus respiratorios y cultivo de esputo.
 - Foco abdominal: Ecografía o *Tomografía Axial Computarizada* (TAC) abdominopélvica según síntomas o signos clínicos.

3. Clasificación de riesgo

- Alto riesgo: MASCC <21 , CISNE ≥ 3 , inestabilidad clínica, comorbilidades graves, neutropenia prolongada (>7 días).
- Bajo riesgo: MASCC ≥ 21 y CISNE $0-2$, sin comorbilidad grave, estabilidad clínica.

4. Tratamiento antibiótico empírico inicial (≤ 60 min de llegada)

- Iniciar en la primera hora tras sospecha sin esperar resultados de hemocultivos.
- Selección según riesgo, epidemiología local, profilaxis previa, colonización/infección previa.
- Reevaluación diaria.

Alto riesgo (hospitalización):

- β -lactámico antipseudomónico en monoterapia:
 - Piperacilina/tazobactam (PTZ)

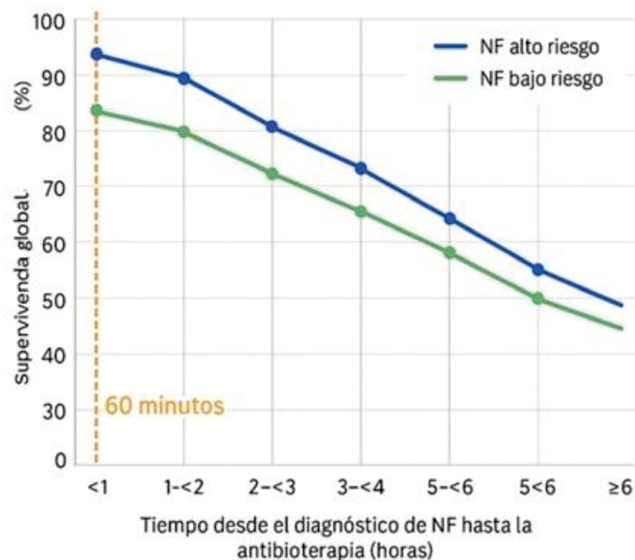


Gráfico 1. Relación entre el tiempo de inicio de antibioterapia y supervivencia global de la NF.

- Cefepima
- Meropenem/imipenem-cilastatina
- En caso de alergia grave a β -lactámicos el fármaco de elección es Aztreonam 2 g IV cada 8 horas + Vancomicina 15 mg/kg IV cada 12 horas.
- Combinar con aminoglucósido (ej. Amikacina) si sepsis o shock séptico al ingreso o colonización previa conocida por *Pseudomonas* resistente o Enterobacteriales BLEE/KPC. También según riesgo de *multidrug-resistant* (MDR): Probabilidad de que el germen causante sea multirresistente a varios antibióticos habituales.
- Si el usuario tiene colonización confirmada por OXA-48 y desarrolla neutropenia febril, se recomienda ceftazidima-avibactam (activo frente a estas cepas), en caso de foco abdominal, añadir metronidazol.
- Añadir cobertura MRSA (vancomicina, linezolid) solo si indicación clínica: Celulitis, catéter infectado, neumonía, colonización conocida.
- Considerar cobertura antifúngica si fiebre persiste tras 72–96 h de antibioterapia adecuada sin foco bacteriano documentado, si presencia de infiltrados pulmonares en TAC (aunque la radiografía sea normal), en caso de biomarcadores positivos (galactomanano, beta-D-glucano) o tras hallazgos en fibrobroncoscopia con BAL (cultivos, PCR de *Pneumocystis jirovecii*, citomegalovirus...).

Tabla 11. Esquema antibiótico empírico inicial en NF según riesgo.

Situación	Fármaco de elección	Alternativa
Estable, sin riesgo MDR	Piperacilina/tazobactam 4,5 g IV c/6–8 h	Cefepima 2 g IV c/8 h
Riesgo BLEE alto / sepsis grave	Meropenem 1 g IV c/8 h	Imipenem/cilastatina 500 mg IV c/6 h

- Infiltrados pulmonares sugestivos: Voriconazol, Isavuconazol o Anfotericina B liposomal.
- Sepsis o shock séptico: Caspofungina o Anfotericina B liposomal.
- Profilaxis antifúngica previa: seleccionar antifúngico con mecanismo diferente al usado en profilaxis.

Bajo riesgo (posible manejo ambulatorio):

- Criterios: MASCC ≥ 21 o CISNE < 3 , RAN $> 100\text{--}500/\mu\text{L}$, duración ≤ 7 días, sin comorbilidades significativas, soporte social adecuado.
- Exclusiones: Ingreso hospitalario reciente, aislamiento documentado de Gram negativos resistentes en infecciones previas (BLEE, KPC, etc.), corticoides sistémicos, profilaxis con quinolonas en el mismo ciclo, intolerancia digestiva que impida la vía oral, comorbilidad mayor descompensada, mala adherencia o imposibilidad de seguimiento.
- Observación hospitalaria 6 - 8 horas previas al alta.
- Tratamiento ambulatorio: Ciprofloxacino 500–750 mg cada 12 horas + amoxicilina/ácido clavulánico 875/125 mg cada 8 horas.
- Alternativa: Ciprofloxacino 500–750 mg cada 12 horas + Clindamicina 300 mg cada 8 horas o ciprofloxacino 500–750 mg cada 12 horas + cefixima 400 mg/24h (o 200 mg/12h). Otra posibilidad sería combinarlo con cefuroxima 500 mg/12h
- Seguimiento estrecho en 24–48 horas, instrucciones escritas y acceso rápido a hospital.

5. Reevaluación y desescalada

- Escalada: Ampliar cobertura según evolución o microbiología.
- Desescalada: Reducir espectro si cultivos negativos y paciente estable y afebril $\geq 48\text{--}72$ horas.
- Si RAN $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$ con tendencia ascendente: mantener vigilancia estrecha y re-evaluación inmediata si reaparece fiebre.
- Duración:
 - Sin foco: Hasta recuperación de neutrófilos y ≥ 48 h afebril. En algunas guías nacionales se permite suspender antibioterapia sin recuperación de neutrófilos, pero con estabilidad clínica y ≥ 72 h afebril.
 - Con foco: 7–14 días según patógeno y localización.

6. Profilaxis secundaria y seguimiento

- Considerar G-CSF si episodio grave o retraso de quimioterapia por NF.
- Educación al paciente sobre signos de alarma.
- Revisar necesidad de profilaxis antibiótica o antifúngica en futuros ciclos.

Consecuencias: Impacto clínico y económico

Impacto clínico

La NF es una de las toxicidades más limitantes de la quimioterapia mielosupresora. Su aparición obliga con frecuencia a modificar los esquemas terapéuticos, con consecuencias sobre la eficacia antitumoral, especialmente en tumores agresivos o con intención curativa.

Consecuencias clínicas principales:

- Retraso en la administración de ciclos: La recuperación hematológica puede requerir varios días, alterando el calendario de tratamiento.
- Reducción de la *intensidad relativa de dosis* (IRD): Estrategia preventiva frente a nuevos episodios, pero asociada a menor respuesta tumoral y reducción de la *supervivencia libre de progresión* (SLP).
- Interrupciones temporales o definitivas: Necesarias en casos de complicaciones infecciosas graves o deterioro clínico significativo.
- Aumento de la morbilidad: Mortalidad hospitalaria en torno al 5–15 %, mayor en leucemias agudas y neutropenias prolongadas.

Impacto económico

Los episodios de NF generan un importante consumo de recursos sanitarios.

- Costes directos: Hospitalización, antibióticos de amplio espectro, pruebas diagnósticas, antifúngicos, soporte con G-CSF y aislamiento.
- Costes indirectos: Pérdida de productividad laboral del paciente y cuidadores, prolongación de baja médica y necesidad de visitas frecuentes.
- Evidencia económica:
 - La NF se asocia a un incremento del 20–30 % en los costes globales del tratamiento oncológico.
 - El uso de biosimilares de G-CSF permite una reducción significativa del gasto, manteniendo la eficacia y seguridad.
 - Programas de manejo ambulatorio de bajo riesgo (MASCC ≥ 21 o CISNE bajo) reducen las hospitalizacio-

nes innecesarias y optimizan la sostenibilidad del sistema.

Comparación de guías actuales

La NF es considerada una urgencia oncológica. Su manejo se basa en la administración precoz de antibioterapia empírica, la estratificación de riesgo mediante escalas validadas y la utilización selectiva de G-CSF. Aunque existe un alto grado de consenso nacional e internacional, se observan variaciones relevantes entre guías y protocolos hospitalarios, especialmente en la profilaxis, elección antibiótica inicial y organización asistencial; por consiguiente las siguientes tablas que se exponen a continuación, recogen algunos protocolos hospitalarios nacionales e internacionales de mayor relevancia para el manejo de la neutropenia febril en adultos habiendo sido realizada una síntesis y elaboración propia a partir de guías oficiales y documentación pública.

Comparación a nivel nacional

El análisis comparativo de los protocolos hospitalarios nacionales refleja una coincidencia general en la administración de antibióticos dentro de la primera hora (door-to-antibiotic o tiempo puerta-antibiótico: < 60 minutos), con el uso sistemático de β -lactámicos antipseudomónicos como tratamiento empírico inicial de elección.

Se aprecia una variabilidad en el manejo ambulatorio de pacientes de bajo riesgo, siendo más consistente y estandarizado en hospitales de referencia con unidades específicas de oncoinfecciones, mientras que en otros centros depende en mayor medida de la práctica clínica individual y los recursos disponibles.

En relación con la estratificación del riesgo y criterios de ingreso, el estándar lo constituye el uso de MASCC, aunque en hospitales como Valencia o Salamanca se complementa con el CURB-65 (aplicable a neumonía) para reforzar la valoración clínica.

La elección de la antibioterapia empírica muestra heterogeneidad, ajustándose a la ecología local y a las recomendaciones de los *Programas de Optimización de Antimicrobianos* (PROA), con esquemas basados en piperacilina-tazobactam, cefepima o meropenem. La cobertura frente a Gram positivos se reserva de forma uniforme a situaciones con indicación clara (neumonía grave, sospecha de infección por MRSA o presencia de catéter).

El uso de G-CSF es homogéneo en todos los centros, aplicándose de forma preventiva en pacientes con riesgo ≥ 20 %. Finalmente, la hospitalización se mantiene como criterio estándar en pacientes de alto riesgo, mientras que los de bajo riesgo son candidatos a manejo ambulatorio con seguimiento estrecho y soporte domiciliario en aquellos centros que disponen de la infraestructura necesaria.

Comparación a nivel internacional

En el ámbito internacional, se observa una protocolización más estricta en Reino Unido y Estados Unidos, donde los hospitales aplican vías rápidas de sepsis oncoló-

Tabla 12. Indicadores de calidad en el manejo de la NF.

Indicador	Objetivo	Justificación
Tiempo a antibiótico empírico < 60 min	≥ 90 %	Disminuye mortalidad
Uso racional de vancomicina	<20 %	Evita resistencias
Documentación MASCC/ CISNE	≥ 90 %	Estratificación de riesgo
Duración antibioterapia ajustada a guías	≥ 85 %	Adecuación terapéutica

Tabla 13. Comparación de guías actuales a nivel nacional.

Centro	Documento / Año	Door-to-antibiotic	Antibiótico (ATB) empírico inicial (alto riesgo)	Manejo ambulatorio bajo riesgo	Notas
Virgen del Rocío (Sevilla)	Procedimiento NF, 2023	< 60 min	PTZ, cefepima o meropenem; + vancomicina si criterios	Sí, con MASCC/ CISNE + logística	Incluye duración prevista de neutropenia
Puerta del Mar (Cádiz)	Guía antimicrobiana, 2024	< 60 min	PTZ/cefepima/meropenem según etiología; desescalada a 72–96 h	Sí (ciprofloxacino ± amoxicilina/ácido clavulánico si no profilaxis previa)	PROA explícita de desescalada
Clínic (Barcelona)	Protocolo NF adultos, 2023	< 60 min	β-lactámico antipseudomónico; cobertura según epidemiología	Sí, en bajo riesgo	Unidad onco-infecciosa
La Fe (Valencia)	Práctica clínica ajustada, 2024	< 60 min (consenso)	PTZ/cefepima/meropenem; antifúngico si fiebre >4–7 días	Sí, seguimiento estrecho	Adaptación consenso nacional
Marqués de Valdecilla (Santander)	Práctica SEIMC, 2023	< 60 min	Igual ESMO/SEIMC; ajuste PROA	Sí	Centro de referencia en hematología
H. Univ. Salamanca	ProA CyL, 2023	< 60 min	β-lactámico antipseudomónico; escalada según cultivo	Sí, con soporte domiciliario	Servicio onco-hematología
CHGUV (Valencia)	Protocolo 2016, adaptado 2024	< 60 min	PTZ/cefepima/meropenem; amikacina en casos seleccionados	Sí	Mantiene práctica estándar
Otros (La Paz, Gregorio Marañón, 12 de octubre, Vall d’Hebron)	Protocolos internos, 2024	< 60 min	β-lactámico antipseudomónico según la ecología local	Sí	No siempre públicos

gica con tiempos de administración antibiótica inferiores a 60 minutos. En los Países Bajos, el Erasmus MC destaca por su estrategia de optimización antibiótica, incorporando la retirada precoz del tratamiento empírico a las 72 horas en pacientes seleccionados. Por su parte, el Instituto Gustave Roussy (Francia) adopta un enfoque más proactivo en el uso de G-CSF, recomendándolo incluso en pacientes frágiles con un riesgo estimado de neutropenia febril igual o superior al 10 %. Finalmente, los centros británicos integran los paquetes de sepsis propuestos por NICE y complementan la atención hospitalaria con programas de seguimiento ambulatorio disponibles las 24 horas, los 7 días de la semana.

En el ámbito internacional, se observa una protocolización más estricta en Reino Unido y Estados Unidos, donde los hospitales aplican vías rápidas de sepsis oncológica con tiempos de administración antibiótica inferiores a 60 minutos. En los Países Bajos, el Erasmus MC destaca por su estrategia de optimización antibiótica, incorporando la retirada precoz del tratamiento empírico a las 72 horas en pacientes seleccionados. Por su parte, el Instituto Gustave Roussy (Francia) adopta un enfoque más proactivo en el uso de G-CSF, recomendándolo incluso en pacientes frágiles con un riesgo estimado de neutropenia febril igual o superior al 10 %. Finalmente, los centros británicos integran los paquetes de sepsis propuestos por NICE y complementan la atención

hospitalaria con programas de seguimiento ambulatorio disponibles las 24 horas, los 7 días de la semana.

Coincidencias y divergencias clave

La NF es reconocida como urgencia oncológica en todas las guías internacionales recientes (ESMO 2023, NCCN 2024, ASCO/IDSA 2023, SEOM 2022, SEIMC–SEHH 2023), existiendo una serie de principios universales con un alto grado de consenso en los pilares del manejo:

- Definición: Fiebre >38,3 °C aislada o >38,0 °C sostenida + RAN <500/μL.
- Urgencia médica: Antibiótico empírico intravenoso en la primera hora (“door-to-antibiotic <60 min”).
- Estratificación sistemática: Uso de escalas MASCC y/o CISNE para diferenciar riesgo bajo vs alto.
- Uso de G-CSF: Profilaxis primaria indicada si riesgo ≥20 % o intermedio (10–20 %) con factores añadidos.
- Cobertura Gram positivo: No de rutina; solo si sospecha clínica (catéter, neumonía, mucositis grave, MRSA).
- Manejo ambulatorio: Aceptado en bajo riesgo, siempre que exista infraestructura para reevaluación rápida y soporte domiciliario seguro.

Tabla 14. Comparación de guías actuales a nivel internacional.

Centro / País	Documento	Door-to-antibiotic	ATB empírico inicial	Ambulatorio bajo riesgo	Notas
MD Anderson (EE. UU.)	Clinical Practice Algorithm, 2024	< 60 min	PTZ, cefepima o meropenem; ± vancomicina según criterios	Sí, en tumores sólidos con seguimiento estructurado	Criterios claros de duración y desescalada
The Christie (UK)	Acute Oncology NF Guidelines, 2023	< 60 min	PTZ; meropenem si ESBL; ± vancomicina	Sí, en oncología aguda + seguimiento 24/7	Integra paquetes de sepsis (NICE)
Gustave Roussy (Francia)	Référentiel onco, 2021–2022	< 60 min	β-lactámico antipseudomónico; G-CSF con umbral bajo	Sí, red ambulatoria	Recomendación precoz de G-CSF (≥10 % en frágiles)
Erasmus MC (Países Bajos)	Estrategia PROA AML/MDS, 2023	< 60 min	Igual ESMO; fuerte PROA	Sí, casos seleccionados	Retirada antibiótica a 72 h
NHS England (UK)	Neutropenic sepsis pathway, 2023	< 60 min	PTZ; meropenem si alergia/resistencia	Sí, soporte comunitario	Alta a 48–72 h si estable
ESMO (Europa)	Clinical Practice Guidelines, 2023	< 60 min	PTZ, cefepima o meropenem; vancomicina si indicado	Sí, con seguimiento	Referencia continental
NCCN (EE. UU.)	NCCN Guidelines, 2024	< 60 min	Igual que ESMO; adaptada epidemiología	Sí, MASCC/CISNE	Incluye profilaxis antiviral y antifúngica
IDSA (EE. UU.)	Guidelines NF adultos, 2022	< 60 min	Cefepima, meropenem o PTZ; Gram+ restringido	Sí, bajo riesgo	Fuerte énfasis en uso racional de antibióticos

Aunque los principios básicos son universales, las guías difieren en operatividad, profilaxis y organización asistencial:

- Profilaxis antibiótica:

- ESMO y SEIMC–SEHH: Restrictivas, solo en alto riesgo con neutropenia prolongada.
- NCCN y ASCO/IDSA: Más amplias, incluyen quinolonas en regímenes intensivos o riesgo intermedio-alto.

- Desescalada antibiótica:

- Erasmus MC (Países Bajos): Propone suspender a las 72 horas si cultivos negativos y paciente estable.
- España y EE. UU.: Tendencia conservadora, prolongando hasta recuperación de neutrófilos.

- Manejo ambulatorio:

- Reino Unido, NCCN y ASCO/IDSA: Protocolos estructurados con seguimiento comunitario o domiciliario.
- España: Gran heterogeneidad; desde programas PROA con seguimiento domiciliario hasta hospitalización convencional.

- Uso de G-CSF:

- Francia (Gustave Roussy), NCCN, MD Anderson: Enfoque proactivo, amplían indicación incluso con riesgo ≥10 % en pacientes frágiles.
- ESMO: Mantiene criterios conservadores (≥20 % o 10–20 % con factores añadidos).

Tabla 15. Consenso y divergencias en el manejo de la NF.

Aspecto	Consenso global	Divergencias
Door-to-antibiotic	Objetivo <60 min	UK/EE. UU. con “vías rápidas”. España depende recursos
ATB inicial	β-lactámico antipseudomónico	Meropenem en alta resistencia; retirada precoz en Erasmus MC
Gram+ cobertura	Solo si sospecha clínica específica	Uso más liberal en algunos centros españoles/británicos
Estratificación	MASCC/CISNE	Protocolos más estructurados en UK/EE. UU.; variable en España
G-CSF profilaxis	≥20 % riesgo o 10–20 % con FR	Francia (≥10 % en frágiles); NCCN/MD Anderson más proactivos
Duración ATB	Revisión 48–72h; ajuste según evolución	Erasmus MC suspende precoz; España/EE. UU. más conservador
Organización	Protocolos escritos	UK/EE. UU. integrados en sepsis oncológica; España heterogéneo

Tabla 16. Intervenciones en NF: evidencia y grado de recomendación (OCEBM).

Evidencia clínica reciente (OCEBM)			
Intervención	Evidencia principal	Nivel de evidencia (OCEBM)	Grado de recomendación
Profilaxis con G-CSF (≥ 20 % o 10–20 % + FR)	Metaanálisis	Ia	A
Uso de pegfilgrastim y biosimilares	Ensayos fase III, revisiones sistemáticas	Ib	A
Profilaxis antibiótica con quinolonas (alto riesgo prolongado)	ECA + guías (NCCN/ASCO; ESMO más restrictiva)	Ib	B (según epidemiología)
Antibioterapia empírica precoz (<60 min)	Prospectivos y consenso internacional	Ila	A
Desescalada guiada por biomarcadores (p. ej., PCT)	Ensayos multicéntricos	Ila	B
Suspensión a 72 h si estable y cultivos negativos	Cohortes	IIb	C (con protocolos estrictos)
Diagnóstico molecular rápido (PCR/NGS)	Estudios de implementación	Ila	B
Inmunomodulación (anti-IL-6)	Preclínico + fase II	III	C (en investigación)
Farmacogenómica (personalización dosis/elección ATB)	Investigación traslacional	IV	No aplicable (futuro)
OCEBM—Ia (metaanálisis ECA), Ib (≥ 1 ECA), Ila (estudios bien diseñados sin aleatorización), IIb (cohortes), III (casos/series), IV (opinión/consenso).			

Tabla 17. Estrategias emergentes y terapias en investigación en NF.

Nuevos enfoques terapéuticos y diagnósticos				
Terapia / Técnica	Objetivo	Evidencia actual	Beneficio principal	Estado de implementación
Tocilizumab (anti-IL-6)	Modulación inflamatoria	Preclínico y fase II	Acelera recuperación medular	Experimental
Diagnóstico molecular rápido (PCR multiplex, NGS)	Diagnóstico precoz de patógenos	Ensayos multicéntricos	Ajuste antibiótico en 24–48 h	En implantación progresiva
Terapias combinadas hematopoyéticas	Estimulación medular avanzada	Preclínico	Mejor recuperación celular	Experimental
Terapias personalizadas farmacogenómicas	Ajuste individual de dosis	Estudios fase inicial	Optimiza eficacia y ↓ toxicidad	Experimental
Nuevas combinaciones frente a MDR	Control de bacterias resistentes	Ensayos en curso/series clínicas	↓ mortalidad y resistencias	Investigación aplicada

- Selección antibiótica inicial: Adaptada a la epidemiología local. Ejemplo: Preferencia por meropenem en entornos con alta prevalencia de BLEE frente a piperacilina-tazobactam o cefepima en contextos con menor presión de resistencias.

Nuevas líneas de tratamiento y diagnóstico

En los últimos años, la investigación en NF ha pasado de un enfoque centrado en profilaxis con G-CSF y antibioterapia empírica a estrategias individualizadas y coste-efectivas. La evidencia reciente respalda:

- Biosimilares de pegfilgrastim con equivalencia clínica y ventaja logística (dosis única/ciclo) y eficiencia económica.
- La profilaxis primaria con G-CSF reduce hospitalizaciones y mortalidad, además de mantener la intensidad relativa de dosis.
- Antibioterapia guiada por biomarcadores (p. ej., PCT) que reduce exposición a amplio espectro sin empeorar desenlaces.
- Diagnóstico molecular rápido (PCR multiplex/ Next Generation Sequencing; NGS) que acelera la desescalada.

- Vías emergentes de inmunomodulación (p. ej., tocilizumab/anti-IL-6; fase temprana) y medicina personalizada (farmacogenómica) aún experimentales.

Puntos clave

- Lo estable (antibiótico precoz, estratificación MASCC/CISNE, G-CSF en indicación) mantiene recomendación.
- La innovación (biomarcadores, retirada antibioterapia a las 72 horas según protocolo, PCR/NGS) optimiza uso de antibióticos y favorece sostenibilidad.
- Inmunomodulación/farmacogenómica: Prometedoras, aún no estándar.

Implementación en el ámbito hospitalario

Objetivo: Traducir la evidencia a práctica homogénea, segura y medible.

1) Protocolo base estandarizado (“paquete de 1 hora”)

- Triage prioritario “urgencia médica” (código rojo).
- Hemocultivos/cultivos (exudados nasal y rectal de vigilancia de multirresistentes) dirigidos inmediatamente y sin retrasar antibioterapia.
- β -lactámico antipseudomónico IV <60 minutos (piperacilina-tazobactam, cefepima o meropenem).
- Checklist de indicaciones para añadir Gram+ (catéter, neumonía, MRSA, mucositis grave).

2) Estratificación sistemática y criterios ambulatorios

- MASCC a la llegada; CISNE en tumores sólidos clínicamente estables.
- Criterios explícitos ambulatorios: MASCC ≥ 21 o CISNE 0–2, estabilidad clínica, residencia <1 h, soporte familiar y acceso 24/7. Algunas guías añaden: ausencia de corticoides prolongados (>20 mg/día), ausencia de colonización activa por gérmenes resistentes o Ausencia de ingreso en los últimos 3 meses.
- Instrucciones escritas + control 24–48 horas.

3) Desescalada/retirada antibiótico protocolizado

- Revisión a las 48–72 horas: Si estable, cultivos negativos y RAN en ascenso, desescalar o retirar.
- Registrar fecha/hora de ATB, punto de desescalada y criterios de alta (≥ 48 h afebril + RAN > $0,5 \times 10^9/L$).

4) Integración con PROA

- Alertas para limitar carbapenémicos y vancomicina.
- Auditorías trimestrales y feedback con unidad de infecciosas/farmacia clínica.
- Indicadores: % ATB < 60 minutos, % uso racional de vancomicina, % desescalada 72–96 horas, estancia media.

5) Uso racional de G-CSF (y biosimilares)

- Primaria: ≥ 20 % de riesgo o 10–20 % + FR (edad ≥ 65 , comorbilidades, NF previa).
- Secundaria: Tras episodio de NF si se mantiene el esquema.
- Priorizar biosimilares y auditar resultados (incidencia NF, IRD, ingresos).

6) Adopción progresiva de innovaciones

- PCR multiplex/NGS en laboratorios con flujo 24/7 y vinculada a desescalada.
- Biomarcadores (p. ej., PCT) con reglas claras de intervención.
- Circuitos multidisciplinares (Oncología-Hematología, Infecciosas, Farmacia, Enfermería especializada) para altas precoces seguras.

Alta ambulatoria

1. Criterios clínicos

- Estabilidad hemodinámica (PAS ≥ 90 mmHg, FC <100 lpm, SatO₂ ≥ 94 % sin O₂ suplementario).
- Afebril o con fiebre controlada tras 24 h de antibióticos orales/IV.
- Ausencia de foco infeccioso grave (neumonía, sepsis, pielonefritis, enterocolitis neutropénica, celulitis extensa, mucositis grado ≥ 3).
- RAN >100–500/ μL y tendencia a recuperación.
- No dolor torácico, disnea progresiva, alteración del estado mental ni sangrado activo.
- Observación hospitalaria las 6 – 8 h previas.

2. Criterios sociales y logísticos

- Usuario ambulatorio en condiciones de autocuidado o con cuidador responsable disponible 24 h.
- Domicilio accesible, con teléfono y transporte propio o fácil acceso a servicios sanitarios.
- Distancia ≤ 60 minutos de un hospital con Urgencias 24 h.
- Paciente y cuidador instruidos sobre signos de alarma y con capacidad de adherencia al tratamiento oral y citas de control.

3. Plan asistencial documentado

- Prescripción de antibióticos orales según protocolo (p. ej., ciprofloxacino + amoxicilina-clavulánico, salvo profilaxis previa con quinolonas).
- Entrega de hoja de alta con signos de alarma claros (fiebre persistente, escalofríos, hipotensión, disnea, dolor abdominal, empeoramiento clínico).

- Próxima revisión médica/enfermería en ≤ 48 h (presencial o telefónica).
- Contacto directo con el hospital para reingreso inmediato si precisa.

Consideraciones específicas en poblaciones especiales

La NF en pacientes oncológicos requiere un enfoque diferenciado en determinadas poblaciones especiales, ya que la fisiopatología, la presentación clínica, las complicaciones y el manejo pueden variar sustancialmente. Entre las más relevantes se incluyen pacientes pediátricos, geriátricos y aquellos sometidos a trasplante hematopoyético.

Pediatría

La NF en población pediátrica presenta particularidades que la diferencian del adulto:

- *Epidemiología:* La incidencia de NF varía entre el 30–60 % en pacientes pediátricos con leucemias agudas y entre 10–30 % en tumores sólidos, dependiendo de la intensidad de la quimioterapia.
- *Presentación clínica:* Los niños con NF tienen un riesgo mayor de bacteriemias ocultas, especialmente por bacilos Gram negativos. La fiebre puede ser la única manifestación inicial, sin síntomas localizadores.
- *Estratificación del riesgo:* Las escalas MASCC y CISNE no son válidas en población pediátrica; se emplean modelos específicos, como el UK NICE pediatric guidance, Santolaya, Rackoff, Alexander/Ammann... no existiendo un consenso a nivel internacional por lo que suelen emplearse adaptaciones locales.
- *Manejo terapéutico:* Antibióticos empíricos IV en la primera hora (cefepima, piperacilina-tazobactam o meropenem). En bajo riesgo, cada vez más centros aplican tratamiento ambulatorio con antibióticos orales (p. ej., ciprofloxacino + amoxicilina/clavulánico), con resultados comparables en seguridad.
- *Prevención:*
 - Profilaxis primaria con G-CSF recomendada en esquemas con riesgo ≥ 20 % o en alto riesgo individual.
 - Profilaxis antibiótica (fluoroquinolonas) es controvertida y rara vez se aplica en niños, salvo neutropenias prolongadas post-trasplante.
- *Complicaciones:* Mayor riesgo en <1 año, pacientes con malnutrición o con recaída de leucemia.

Paciente geriátrico

La población geriátrica representa un grupo especialmente vulnerable por la interacción entre fragilidad, polifarmacia e inmunosenescencia.

- *Epidemiología:* La incidencia de NF es más elevada en mayores de 65 años y se asocia a mayor mortalidad (hasta 20 % en algunos registros, frente a 6–10 % en adultos jóvenes).

Factores condicionantes:

- Alteraciones en inmunidad innata y adaptativa (inmunosenescencia).
- Mayor prevalencia de comorbilidades (renal, cardíaca, respiratoria).
- Polifarmacia: Riesgo de interacciones (quinolonas, azoles, aminoglucósidos).
- Deterioro funcional (ECOG ≥ 2 , índice de fragilidad geriátrica).

Manejo:

- La estratificación del riesgo debe incluir herramientas geriátricas (p. ej., G8 screening tool, VES – 13, CARG toxicity score) junto con MASCC/CISNE.
- Profilaxis con G-CSF está especialmente indicada en ≥ 65 años, incluso con riesgo intermedio (10–20 %).
- Mayor cautela en la selección antibiótica: Ajustar a función renal/hepática y evitar interacciones.

Impacto clínico:

- La NF en personas mayores puede condicionar reducción significativa de la IRD, comprometiendo el beneficio terapéutico.
- Requiere soporte multidisciplinar (oncología, geriatría, farmacia clínica).

Trasplante de progenitores hematopoyéticos

Los pacientes sometidos a trasplante progenitores hematopoyético (TPH), tanto autólogo como alogénico, constituyen la población de máximo riesgo de NF.

Epidemiología:

- La incidencia de NF se aproxima al 80–90 % en el periodo de aplasia post-trasplante.
- La mortalidad asociada a sepsis es significativamente más elevada en comparación con pacientes no trasplantados.

Particularidades fisiopatológicas:

- Neutropenia profunda y prolongada (>10 –14 días).
- Mucositis grave por regímenes de acondicionamiento.
- Disfunción de inmunidad celular y humoral (por inmunosupresión concomitante).

Profilaxis:

- Antibiótica: Fluoroquinolonas de rutina en la mayoría de los centros europeos y americanos.
- Antifúngica: azoles (fluconazol, voriconazol, posaconazol) según riesgo.
- Antivírica: Aciclovir o valganciclovir en seropositivos CMV/HSV.

- G-CSF: Uso variable; algunos centros lo emplean para acortar la duración de neutropenia.
- *Manejo de NF establecida:*
 - Inicio antibiótico IV inmediato, generalmente con carbapenémico o piperacilina-tazobactam; añadir cobertura frente a Gram positivos en neumonía, catéter o mucositis severa.
 - Evaluación precoz de infección fúngica invasora: TAC torácico de alta resolución y biomarcadores (galactomanano, β -D-glucano).
 - Posible necesidad de terapia antifúngica empírica (voriconazol, isavuconazol, anfotericina B liposomal) ante fiebre persistente >4–7 días.
- *Recomendaciones especiales:*
 - Vigilancia microbiológica intensiva (colonización por BLEE, KPC, MRSA).
 - Desescalada antibiótica individualizada.
 - Aislamiento protector y medidas estrictas de control de infecciones nosocomiales.

CONCLUSIONES

La quimioterapia sigue siendo un pilar esencial en el tratamiento oncológico, pero la neutropenia febril continúa representando una de sus complicaciones más graves, asociada a elevada morbilidad, mortalidad y carga asistencial. A lo largo del trabajo se ha revisado de forma integral la epidemiología, fisiopatología, etiología, impacto clínico y económico, así como las estrategias de prevención, tratamiento y líneas de innovación, llegando a las siguientes conclusiones principales:

1. Urgencia clínica y epidemiológica

La NF afecta de forma significativa a pacientes sometidos a quimioterapia mielosupresora, especialmente con neoplasias hematológicas. Su incidencia depende del esquema y tipo tumoral, pero en todos los casos supone un riesgo vital que limita IRD y compromete la eficacia de esquemas con intención curativa.

2. Fisiopatología y etiología

La supresión medular y la alteración de las barreras mucocutáneas facilitan infecciones por bacterias, hongos y virus. En la actualidad, predominan los bacilos Gram negativos multirresistentes, que se asocian a mayor mortalidad y retos terapéuticos relevantes.

3. Principios terapéuticos universales

La evidencia confirma tres pilares básicos, consensuados por todas las guías internacionales:

- Inicio precoz de antibioterapia empírica (<60 minutos, “paquete de una hora”).
- Estratificación sistemática del riesgo mediante escalas MASCC y CISNE.

- Uso selectivo de G-CSF, indicado como profilaxis primaria en riesgo $\geq 20\%$ o intermedio con factores añadidos.

4. Divergencias entre guías y práctica clínica

Aunque existe consenso global, se mantienen diferencias operativas:

- Profilaxis antibiótica: Restrictiva en Europa (ESMO, SEIMC) frente a un enfoque más amplio en EE. UU. (NCCN, ASCO/IDSA).
- Criterios de ingreso y manejo ambulatorio: Más estructurados en Reino Unido y EE. UU. (vías rápidas y soporte comunitario) frente a la heterogeneidad de España.
- Duración y desescalada antibiótica: Países Bajos propone retirada a las 72 h en pacientes estables, mientras que España y EE. UU. mantienen un enfoque más conservador.
- Uso de G-CSF: Enfoque conservador en Europa ($\geq 20\%$ frente a un uso proactivo en EE. UU. y Francia ($\geq 10\%$ en pacientes frágiles).

5. Impacto clínico y económico

La NF conlleva retrasos, reducciones de dosis o interrupciones en la quimioterapia, con impacto directo sobre la supervivencia y altos costes hospitalarios. La prevención con G-CSF y protocolos hospitalarios estandarizados reducen tanto la morbilidad como la carga asistencial.

6. Implementación hospitalaria

La práctica clínica se beneficia de:

- Protocolos basados en el paquete de una hora.
- Integración con programas PROA.
- Monitorización de indicadores de calidad (tiempo de inicio de antibioterapia, uso racional de carbapenémicos y vancomicina, duración adecuada del tratamiento).
- Uso racional de biosimilares de G-CSF como medida coste-efectiva.

7. Perspectivas futuras

El manejo de la NF evoluciona hacia una oncología de precisión sustentada en:

- Biomarcadores y diagnósticos moleculares rápidos, que permiten ajustar antibióticos en 24–48 horas.
- Inmunomoduladores (p. ej., tocilizumab) y combinaciones hematopoyéticas en investigación.
- Farmacogenómica para personalizar profilaxis y reducir toxicidad.
- Modelos ambulatorios estructurados y multidisciplinarios, que mejoran la seguridad del paciente y optimizan recursos.

En definitiva, la neutropenia febril debe ser considerada no solo como una urgencia infecciosa, sino también como un punto crítico en la continuidad terapéutica on-

cológica. Su adecuada prevención, diagnóstico precoz y tratamiento individualizado constituyen un eje central para mejorar la supervivencia, preservar la eficacia de la quimioterapia y avanzar hacia un modelo asistencial más seguro, coste-efectivo y sostenible.

BIBLIOGRAFÍA

Todas las tablas, figuras, gráficos y algoritmos que aparecen en el presente documento, así como la totalidad de los anexos atribuyen su autoría como propia.

A) Guías y protocolos internacionales

- Baden, L. R., Swaminathan, S., Angarone, M., Blouin, G., Camins, B. C., Casper, C., ... Taplitz, R. A. (2023). Prevention and treatment of cancer-related infections: 2023 clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 76(3), e329–e372. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac893>
- Bow, E. J., Rotstein, C., Mahmud, S., Mazzulli, T., Hussain, F., & Powis, J. (2020). Clinical practice guideline for the management of neutropenia and fever in adult patients with cancer (Update 2020). *Clinical Infectious Diseases*, 71(9), e61–e80. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1009>
- European Conference on Infections in Leukaemia. (2024). Bacterial group final recommendations (empiric therapy, duration and de-escalation). https://www.ecil-leukaemia.com/images/ecil-10/ECIL_10_-_bacterial_group_final_recommendations.pdf
- Erasmus University Medical Center. (2023). Local protocol: Empirical antibiotic duration in febrile neutropenia. Rotterdam, The Netherlands. <https://www.erasmusmc.nl>
- IDSA & ASCO. (2018). Fever and neutropenia in adults with cancer. Infectious Diseases Society of America. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/fever-and-neutropenia-in-adults-with-cancer/>
- Klastersky, J., de Naurois, J., Rolston, K., Rapoport, B., Maschmeyer, G., Aapro, M., & Herrstedt, J. (2023). Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Annals of Oncology*, 34(6), 510–520. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.03.001>
- MD Anderson Cancer Center. (2024, 16 de julio). Neutropenic fever – Inpatient (Hematologic) [Clinical management algorithm]. <https://www.mdanderson.org/content/dam/mdanderson/documents/for-physicians/algorithms/clinical-management/clin-management-neutropenic-fever-inpt-heme-web-algorithm.pdf>
- MD Anderson Cancer Center. (2024, 16 de julio). Neutropenic fever – Outpatient oral (Solid tumor) [Clinical management algorithm]. <https://www.mdanderson.org/documents/for-physicians/algorithms/clinical-management/clin-management-neutropenic-fever-outpatient-oral-web-algorithm.pdf>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2024). Prevention and treatment of cancer-related infections. <https://www.nccn.org/guidelines>
- NHS England. (2023). Pathway for the management of febrile neutropenia (updated 2023). London, United Kingdom. <https://www.england.nhs.uk>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2012, actualizado 2020). CG151: Neutropenic sepsis—Prevention and management in people with cancer. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg151>
- Scottish Antimicrobial Prescribing Group (SAPG). (2025). Neutropenic sepsis and febrile neutropenia—Adult guidance. <https://www.sapg.scot/media/8950/neutropenic-sepsis-guidance.pdf>
- Taplitz, R. A., Kennedy, E. B., Bow, E. J., Crews, J., Gleason, C., Hawley, D. K., ... Wingard, J. R. (2022). Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: Update of the 2018 American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 40(14), 1608–1629. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02688>
- The Christie NHS Foundation Trust. (2023, mayo). Clinical guidance for the management of sepsis (including neutropenic sepsis). <https://www.christie.nhs.uk/media/k0cnhmm/clinical-guidance-for-the-management-of-sepsis-including-neutropenic-sepsis.pdf>
- United Kingdom Oncology Nursing Society (UKONS). (2023). Acute oncology: Initial management guidelines. https://www.ukons.org/site/assets/files/1067/ukons_ao_initial_management_guidelines_final_version_2023.pdf
- Sandherr, M., et al. (2025). 2024 update of the AGIHO guideline on diagnosis and empirical treatment of febrile neutropenia in adult cancer patients. *The Lancet Regional Health – Europe*, 45, 100807. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2025.100807>

B) Protocolos nacionales (España)

- Hospital Universitario Puerta del Mar. (2024). Guía antimicrobiana: Neutropenia febril en el adulto. Cádiz, España. <https://guia.implemento.es/pdf/neutropenia-febril.pdf>
- Hospital Universitario Virgen del Rocío. (s. f.). Neutropenia febril postquimioterapia. Sevilla, España. <https://manualclinico.hospitaluvroci.es/urgencias/oncologia/neutropenia-febril-postquimioterapia/>
- Hospital Universitario Príncipe de Asturias. (2024, junio). Manejo de neutropenia febril. Madrid, España. <https://www.comunidad.madrid/hospital/principeasturias/file/4650/download>
- PRIOAM – Programa de Optimización de Antimicrobianos de Andalucía. (s. f.). Neutropenia febril pos-quimioterapia. <https://www.guiaprioam.com/indice/neutropenia-febril-posquimioterapia/>
- Hospital Clínic de Barcelona. (2023). Protocolo de manejo de neutropenia febril en adultos. Servicio de Enfermedades Infecciosas. <https://www.clinicbarcelona.org>

- Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. (2016; act. 2024). Protocolo de manejo de neutropenia febril. Servicio de Oncología Médica.
- Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. (2023). Protocolo de manejo de neutropenia febril.
- Hospital Universitario de Salamanca / PROA Castilla y León. (2023). Guías antibióticos regional (Neutropenia febril).
- Hospitales de la Comunidad de Madrid (La Paz, Gregorio Marañón, 12 de Octubre). (2023–2024). Procedimientos de neutropenia febril en adulto.

C) Literatura científica

- Aapro, M. S., Crawford, J., Jurczak, W., & Lyman, G. H. (2023). Cost-effectiveness of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSFs) for the prevention of febrile neutropenia in patients with cancer. *Supportive Care in Cancer*, 31(10), 581. <https://doi.org/10.1007/s00520-023-08043-4>
- Adamo, V., Perrone, G., Lorusso, V., & Lyman, G. H. (2022). Using G-CSF in clinical practice: A Delphi consensus. *Supportive Care in Cancer*, 30, 10039–10051. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-07430-7>
- Azerefegne, M., et al. (2025). Clinical profile, treatment, and outcomes of febrile neutropenia in hematologic malignancies. *Scientific Reports*, 15, 16478. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-06787-z>
- Borgeaud, M., Perano, S., Addeo, A., & Tsantoulis, P. (2024). Rates of febrile neutropenia and its causes in the real world. *Expert Review of Anticancer Therapy*. <https://doi.org/10.1080/14796694.2024.2349510>
- Crawford, J., et al. (2020). Myeloid growth factors for febrile neutropenia prophylaxis: Evidence-based update. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 18(12), 1520–1533. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7554>
- Crawford, J., Blayney, D. W., et al. (2020). NCCN Guidelines Insights: Hematopoietic growth factors (Version 1.2020). *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 18(1), 12–22. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2020.7554>
- Evans, L., et al. (2021). Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, 47, 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- Freifeld, A. G., et al. (2011). Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update. *Clinical Infectious Diseases*, 52(4), e56–e93. <https://doi.org/10.1093/cid/cir073>
- Gascón, P., et al. (2024). Filgrastim biosimilar (EP2006): 15 years' post-approval evidence review. *Clinical Therapeutics*, 46(5), 734–753. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2024.04.004>
- Gebremariam, G. T., et al. (2022). Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus filgrastim for prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in lymphoma patients. *BMC Health Services Research*, 22, 933. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08933-z>
- Heinz, W. J., et al. (2021). Clinical experience with biosimilar G-CSF: Multicentre observational study in Europe. *European Journal of Haematology*, 106(4), 529–537. <https://doi.org/10.1111/ejh.13590>
- Hsu, T. J., et al. (2024). Cost-effectiveness analysis of G-CSFs for prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia in breast cancer. *PLOS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0303294>
- Huang, X., et al. (2023). Comparative efficacy of G-CSF formulations in prevention of febrile neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003039.pub3>
- Hwang, S., et al. (2021). Usefulness analysis of the 2018 ASCO/IDSA guideline for outpatient management of febrile neutropenia. *Scientific Reports*, 11, 9048. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88207-6>
- Idelevich, E. A., et al. (2015). Impact of multiplex PCR on antimicrobial treatment in febrile neutropenia. *Medical Microbiology and Immunology*, 204(7), 585–592. <https://doi.org/10.1007/s00430-015-0416-0>
- Jantunen, E. (2024). Novel biomarkers to identify complicated course of febrile neutropenia. *European Journal of Haematology*. <https://doi.org/10.1111/ejh.14264>
- Keck, J. M., et al. (2022). Approach to fever in patients with neutropenia: A review. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 9, 1–21. <https://doi.org/10.1177/20499361221138346>
- Klastersky, J., et al. (2021). Management of febrile neutropenia: ESMO–EORTC recommendations. *Annals of Oncology*, 32(9), 1103–1116. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.06.002>
- Lee, J., Kim, H., Park, S., & Choi, Y. (2022). Efficacy of prophylactic granulocyte-colony stimulating factor in patients receiving chemotherapy for solid tumors: A multicenter cohort study. *Supportive Care in Cancer*, 30(5), 4031–4042. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06702-9>
- Loteta, B., et al. (2024). Effectiveness of biosimilar pegfilgrastim in patients with lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Frontiers in Hematology*. <https://doi.org/10.3389/frhem.2024.1441070>
- Lyman, G. H., et al. (2022). Optimal use of G-CSF in patients receiving chemotherapy: An update. *Supportive Care in Cancer*, 30(5), 3853–3866. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-06941-9>
- Mhaskar, R., et al. (2014). Colony-stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003039.pub2>
- Mhaskar, R., et al. (2022). Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: Systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer*, 30(5), 3867–3878. <https://doi.org/10.1007/s00520-022-06941-9>

- matic review and meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003039.pub3>
- Montassier, E., et al. (2021). Probiotics impact the antibiotic resistance gene reservoir. *Nature Microbiology*. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00920-0>
 - Nozawa, K., et al. (2024). Effectiveness and safety of primary prophylaxis with G-CSF in breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 54(5), 375–386. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyae029>
 - Nozawa, H., Yoshida, K., Hirai, T., & JSMO. (2024). Febrile neutropenia in solid tumors: Nationwide prospective registry. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 54(2), 145–156. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyae003>
 - Rapoport, B. L., et al. (2023). Real-world incidence of febrile neutropenia in intermediate-risk chemotherapy: A multinational prospective study. *BMC Cancer*. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4838-z>
 - Rastogi, S., et al. (2021). Efficacy and safety of filgrastim and its biosimilars vs pegfilgrastim for febrile neutropenia prophylaxis: A systematic review. *Biologics: Targets & Therapy*, 15, 347–363. <https://doi.org/10.2147/BTT.S300092>
 - Sheehy, J., Gallanagh, M., Sullivan, C., & Lane, S. (2025). Clinical prediction models for febrile neutropenia and its outcomes: A systematic review. *Supportive Care in Cancer*, 33(7), 537. <https://doi.org/10.1007/s00520-025-09562-y>
 - Shmueli, H., et al. (2023). All-cause mortality and predictors in haemato-oncology patients with febrile neutropenia. *Clinical Infectious Diseases*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37685702/>
 - Smith, T. J., et al. (2021). Recommendations for the use of WBC growth factors: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 39(12), 1336–1348. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03060>
 - Smith, T. J., et al. (2023). Recommendations for the use of WBC growth factors: ASCO update. *Journal of Clinical Oncology*, 41(1), 30–43. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01725>
 - Smith, T. J., et al. (2023). Impact of febrile neutropenia on chemotherapy delivery and outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 41(12), 2154–2163. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.02761>
 - Tapia, R. A., et al. (2018). Outpatient management of fever and neutropenia in patients with cancer. *Journal of Oncology Practice*, 14(8), 465–475. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00016>
 - Wang, Y., et al. (2019). Efficacy and tolerability of G-CSF in cancer patients after chemotherapy: Network meta-analysis. *Scientific Reports*, 9, 15374. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51982>
 - Wang, Y., et al. (2023). Targeting inflammation and immune modulation in febrile neutropenia: Emerging therapeutic strategies. *Frontiers in Immunology*, 14, 1178456. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1178456>
 - Wang, L., et al. (2019). Real-world incidence and economic burden of febrile neutropenia. *Supportive Care in Cancer*, 27(9), 3469–3479. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-4666-5>
- ### D) Fármacos, terapias emergentes y estudios recientes
- Chen, Y. H., Wang, L. J., Zhang, X., Li, P., & Zhou, J. (2025). Efficacy and safety of early antibiotic de-escalation in febrile neutropenia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 69(4), e01597-24. <https://doi.org/10.1128/aac.01597-24>
 - Chumbita, M., Puerta-Alcalde, P., Yáñez, L., Cuesta, M. Á., Chinea, A., Español-Morales, I., ... García-Vidal, C. (2022). Resistance to empirical β -lactams recommended in febrile neutropenia guidelines in Gram-negative bacilli bloodstream infections in Spain: A multicentre study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 77(7), 2017–2023. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac135>
 - Cui, Y., Zhao, H., Lin, J., Xu, W., & Li, S. (2025). Clinical characteristics and optimization of empirical therapy in hematological malignancy patients with febrile neutropenia. *Frontiers in Oncology*, 15, 1425678. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1425678>
 - European Medicines Agency (EMA). (2024). Approval of efbemalenograstim alfa (Ryzneuta). <https://www.ema.europa.eu>
 - Huang, G. X., Patel, A., Nguyen, T., Murthy, H., Bensinger, W., & Ponce, D. M. (2024). Preadmission penicillin allergy evaluation before hematopoietic stem cell transplantation optimizes febrile neutropenia treatment and inpatient resource utilization. *Transplantation and Cellular Therapy*, 30(12), 841–849. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2024.08.021>
 - Khedr, R. A., Farid, M. N., El-Masry, S., Khalil, H. E., & El-Refaie, M. M. (2025). Successful management of pediatric patients with low-risk febrile neutropenia: Practical experience. *Infection & Chemotherapy*, 57(1), e9. <https://doi.org/10.3947/ic.2025.0009>
 - Ma, R., et al. (2024). Metagenomic next-generation sequencing compared with blood culture in patients with hematologic malignancies and neutropenic fever. *Open Forum Infectious Diseases*, 12(6), ofaf288. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaf288>
 - Schulz, E., et al. (2022). Pathogen detection by metagenomic next-generation sequencing during neutropenic fever. *Open Forum Infectious Diseases*, 9(8), ofac381. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac381>
 - U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2022). Approval of eflapegrastim (Rolvedon) for chemotherapy-induced neutropenia. <https://www.fda.gov>
 - U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2021). Approval of trilaciclib for myeloprotection in small cell lung cancer. <https://www.fda.gov>

ANEXOS

Anexo I: Manejo de toxicidades frecuentes asociadas a quimioterapia: prevención, soporte y evidencia práctica según tipo de toxicidad

Toxicidad	Prevención / Soporte	Evidencia práctica
Neutropenia	G-CSF profiláctico primario si riesgo de NF ≥ 20 % (o 10–20 % con factores de riesgo); G-CSF secundario tras episodio de NF; considerar profilaxis antibiótica (fluoroquinolonas) en alto riesgo.	Reduce NF y hospitalizaciones; mantiene intensidad de dosis; profilaxis antibiótica controvertida por resistencias.
Anemia	Hierro IV si déficit documentado; eritropoyetinas solo en QT paliativa; transfusión según síntomas o niveles de Hb.	Individualizar objetivos; precaución en cardiopatía; evitar EPO en tratamiento curativo.
Trombocitopenia	Optimizar programación de QT; transfusión si recuento plaquetario $\leq 10 \times 10^9/L$ y sin otros FR de sangrado; en casos con fiebre, sepsis, coagulopatía... algunos protocolos elevan el umbral entre 10 y $20 \times 10^9/L$; considerar antifibrinolíticos (ácido tranexámico).	Prevención de hemorragias; agentes estimuladores plaquetarios aún limitados a ensayos o uso compasivo.
Mucositis	Higiene oral; enjuagues con bicarbonato/sal; crioterapia con 5-FU; palifermina en trasplante o QT intensiva.	Reduce severidad y analgesia opiácea; palifermina útil pero costosa.
Náuseas/Vómitos	Profilaxis antiemética según riesgo: 5-HT ₃ + dexametasona $\pm$ NK1; añadir olanzapina en alto riesgo.	Mejora adherencia y calidad de vida; reduce abandono terapéutico.
Neuropatía	Límite de dosis acumulada y densidad de dosis; educación en síntomas tempranos; duloxetina en casos persistentes.	Reducción o suspensión si grado ≥ 2 ; duloxetina evidencia moderada en neuropatía dolorosa.
Cardiotoxicidad	Eco basal y seriado en antraciclinas/anti-HER2; dexrazoxano en alto riesgo; biomarcadores (troponina, BNP); control cardiovascular.	Permite QT más segura; detección precoz de daño cardíaco subclínico.
Nefrotoxicidad	Hidratación y diuresis forzada en cisplatino; alcalinización de orina en MTX-HD; evitar nefrotóxicos concomitantes.	Previene IRA y retrasos en QT; MTX requiere monitorización estrecha.
Cistitis hemorrágica	MESNA + hidratación con ifosfamida/ciclofosfamida a altas dosis; cistoscopia/terapia local en refractarios.	Disminuye incidencia de cistitis severa; reduce ingresos prolongados.
Gastrointestinal (diarrea, colitis neutropénica)	Soporte con hidratación IV; loperamida; octreótido si diarrea refractaria.	Mejora control sintomático; reduce complicaciones sépticas.
Dermatológica (rash, síndrome mano-pie, alopecia)	Emolientes; corticoides tópicos; ajuste dosis si lesiones grado ≥ 2 .	Mejora calidad de vida; prevención secundaria de úlceras cutáneas.
Pulmonar (neumonitis intersticial, fibrosis)	Suspender fármaco sospechoso; corticoides sistémicos; seguimiento funcional respiratorio.	Previene progresión a insuficiencia respiratoria; evidencia clínica en casos graves.

Anexo II: Perfil de toxicidades y medidas preventivas según clase de quimioterápico

Fármaco / Clase	Toxicidades principales	Medidas preventivas y de soporte	Comentarios clave / Evidencia
Antraciclinas (doxorubicina, epirubicina)	Hematológica ↑, Cardiotoxicidad (dosis-dependiente), GI medio	Evaluación ecocardiográfica basal y de seguimiento; límite dosis acumulada; dexrazoxano en alto riesgo	Evidencia robusta (ESMO/ NCCN)
Taxanos (paclitaxel, docetaxel)	Neuropatía sensorial, mielosupresión moderada	Pre-medicación con corticoides y antihistamínicos; monitorizar neuropatía	Neurotoxicidad dosis-dependiente
Platinos (cisplatino, carboplatino, oxaliplatino)	Nefrotoxicidad (cisplatino), Neuropatía periférica (oxaliplatino), GI medio	Hidratación + diuresis forzada (cisplatino); antiemesis combinada; vigilar electrolitos	Disestesias por frío (oxaliplatino)
Antimetabolitos (5-FU, MTX, capecitabina, citarabina)	GI ↑ (mucositis, diarrea), mielosupresión, renal (MTX-HD)	Folinato rescate en MTX; control función renal; ajuste por déficit DPYD (5-FU)	Riesgo de toxicidad grave sin cribado genético
Alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida)	Hematológica, GI medio, Cistitis hemorrágica (ifosfamida)	Hidratación intensiva + MESNA; ajustar dosis en insuficiencia renal	Uso extendido en protocolos combinados
Irinotecán	Diarrea temprana y tardía, neutropenia	Loperamida en diarrea; ajuste dosis si UGT1A1*28 positivo	Riesgo alto de hospitalización por diarrea
Gemcitabina	Mielosupresión dosis-limitante	Monitorización hemograma; ajuste por toxicidad	Bien tolerada en otras toxicidades
Alcaloides de la vinca	Neuropatía periférica, estreñimiento severo	Laxantes profilácticos; educación en síntomas neurológicos	Neurotoxicidad acumulativa

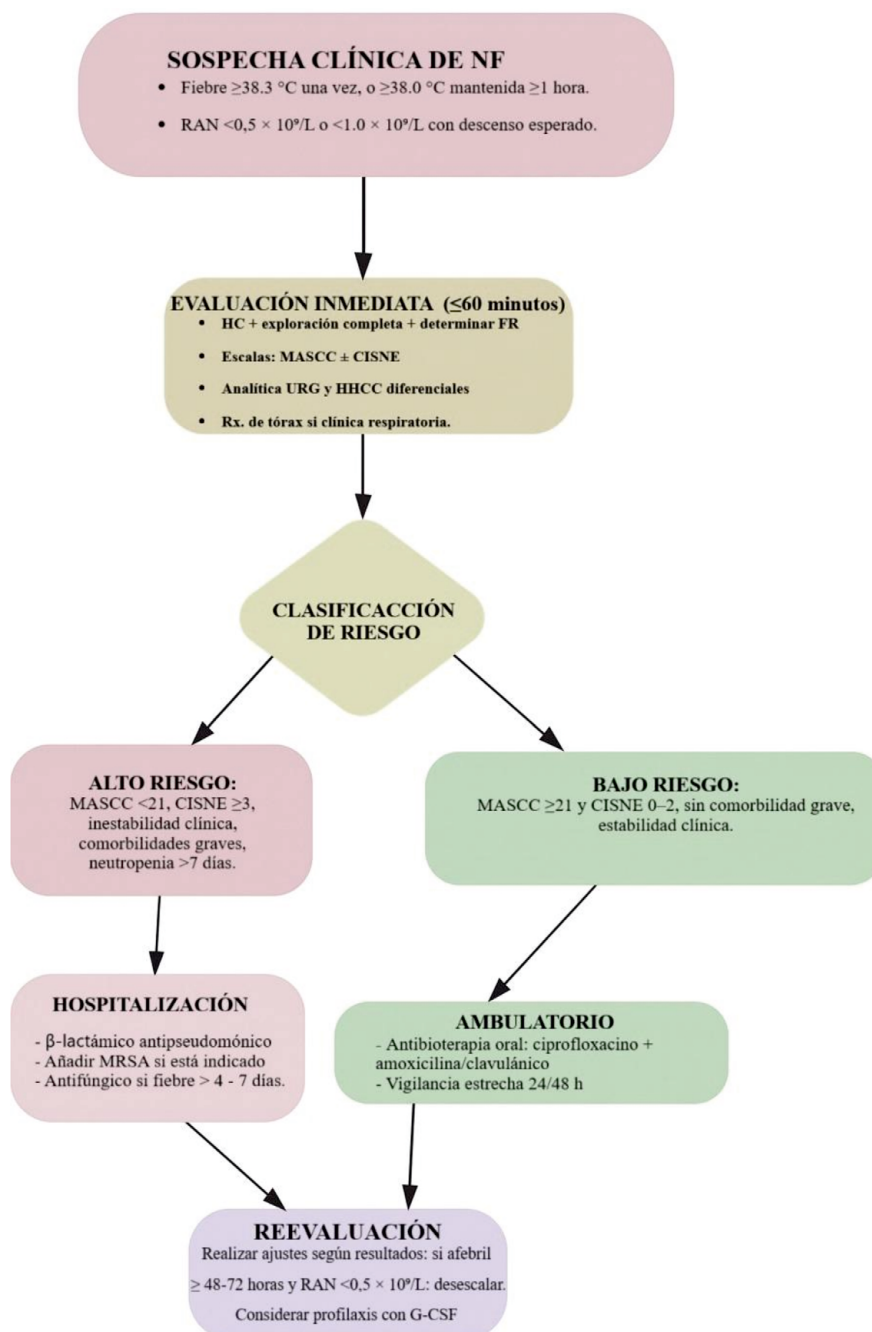
Anexo III: Incidencia de NF según tipo de tumor y esquema terapéutico en adultos, con y sin profilaxis con G-CSF

Tipo de tumor	Protocolo / esquema	Incidencia NF sin G-CSF	Incidencia NF con G-CSF	Notas clínicas
Mama (ady. /neo.)	AC-T (dose-dense, q14d)	20–40 %	5–15 %	G-CSF primario necesario; alto riesgo ≥65 años
Mama (ady. /neo.)	TAC	20–40 %	5–15 %	Profilaxis primaria recomendada
Mama (ady. /neo.)	TC	10–25 %	3–10 %	Considerar G-CSF si factores de riesgo
Mama metastásica	Docetaxel mono	10–20 %	3–8 %	Neuropatía limita dosis
Colon / recto	FOLFOX	5–12 %	2–6 %	NF baja; neuropatía frecuente
Colon / recto	FOLFIRI	10–20 %	4–10 %	Riesgo ↑ con UGT1A1*28
Colon / recto	FOLFOXIRI	20–30 %	8–15 %	Esquema intensivo
Gástrico / GEJ	FLOT	20–30 %	8–15 %	Soporte nutricional clave
Cabeza y cuello	TPF	20–40 %	8–15 %	Alta toxicidad mucosa
Pulmón microcítico	Cisplatino + etopósido	10–20 %	4–10 %	Ajuste renal frecuente
Pulmón no microcítico	Carboplatino + paclitaxel	10–20 %	4–10 %	Riesgo ↑ en ancianos
Ovario	Carboplatino + paclitaxel	10–20 %	4–10 %	Igual a pulmón no microcítico
Próstata	Docetaxel + prednisona	5–15 %	2–8 %	Riesgo ↑ en frágiles
Sarcomas	AI (doxorubicina + ifosfamida)	20–40 %	8–15 %	Esquema intensivo

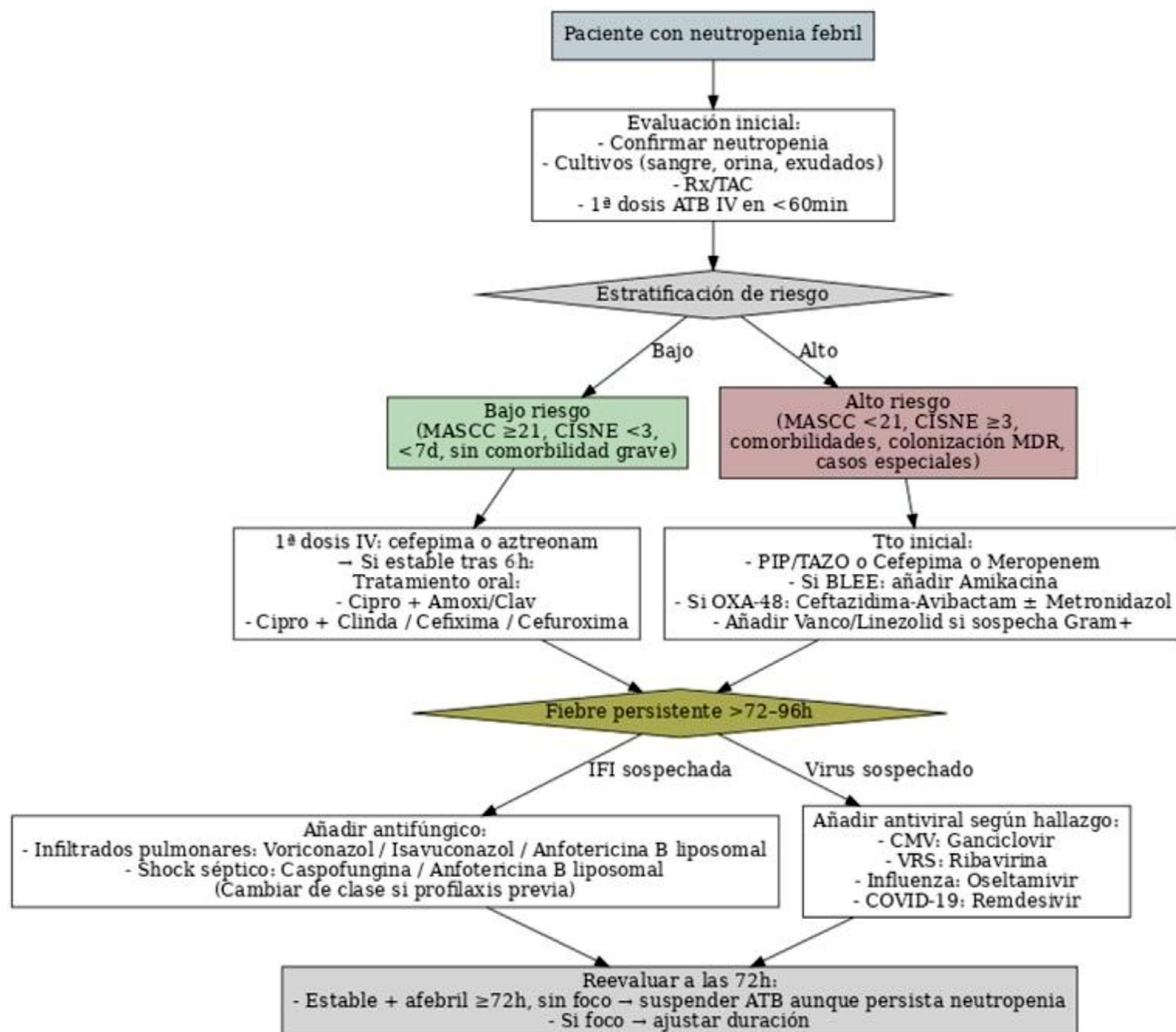
Tipo de tumor	Protocolo / esquema	Incidencia NF sin G-CSF	Incidencia NF con G-CSF	Notas clínicas
Linfoma difuso B	R-CHOP	15–30 %	5–12 %	G-CSF primario ≥65 años
Linfoma agresivo	DA-EPOCH-R	20–40 %	8–15 %	Infusión continua
Hodgkin	ABVD	5–12 %	2–6 %	Según factores de riesgo
Leucemia mieloide aguda	Inducción "7+3"	50–80 %	35–60 %	NF prácticamente universal
Leucemia mieloide aguda	Consolidación HiDAC	30–50 %	15–30 %	Riesgo neurológico / ocular
Mieloma múltiple	VRd	5–12 %	2–6 %	Riesgo ↑ con lenalidomida
Mieloma múltiple	KRD	10–20 %	4–10 %	Monitorización cardíaca

ady. = adyuvante: Tratamiento administrado después de la cirugía para reducir riesgo de recaída. **neo.** = neoadyuvante: Tratamiento administrado antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor y facilitar la resección.

Anexo IV: Manejo inicial de la NF en urgencias: algoritmo de actuación según riesgo



Anexo V: Algoritmo para el manejo farmacológico de la neutropenia febril



Anexo VI: Infografía: manejo de la neutropenia febril

