

Universidad de Antioquia
Facultad de Medicina

Proyecto para optar al título de posgrado

Especialización en Hematología

**Evaluación de adherencia, seguridad y efectividad de una estrategia de desescalamiento
antibiótico en pacientes con neutropenia febril durante trasplante autólogo de
progenitores hematopoyéticos**

Elaborado por

Guillermo Andrés Herrera Rueda,
Médico Residente de Hematología Clínica

Director del proyecto

Amado José Karduss Urueta.
Médico Hematólogo, Instituto de Cancerología Clínica Las Américas AUNA

Asesor metodológico

Sigifredo Ospina Ospina,
Médico Epidemiólogo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Medellín, 2022

Evaluación de adherencia, seguridad y efectividad de una estrategia de desescalamiento antibiótico en pacientes con neutropenia febril durante trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Herrera-Rueda, GA^{1*}. Herrera Blandón, DJ². Velásquez Salazar³, P. Cardona Molina, A⁴. Ospina Ospina, Sigifredo⁵. Karduss Urueta, AJ⁶.

1. Guillermo Andrés Herrera Rueda. MD, Fellow Hematología Clínica. Universidad de Antioquia.
2. Deisy Johana Herrera Blandón. MD, Instituto de Cancerología Las Américas AUNA.
3. Pamela Velásquez Salazar. MD, MSc epidemiología clínica, Unidad de Evidencia y Deliberación para la toma de Decisiones, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
4. Angélica Cardona Molina. GESIS, Instituto de Cancerología, AUNA Ideas Fundación. Medellín, Colombia.
5. Sigifredo Ospina Ospina. MD, Epidemiólogo, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
6. Amado José Karduss Urueta. MD, Hematólogo, Instituto de Cancerología Clínica Las Américas AUNA.

* Autor de correspondencia

Resumen

Introducción: existe preocupación y controversia por definir los esquemas más apropiados de tratamiento antibiótico en pacientes con neutropenia febril en el contexto de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (auto-TPH). **Objetivos:** evaluar la adherencia, seguridad, desenlaces clínicos y microbiológicos de la aplicación de un protocolo de desescalamiento de antibióticos en un centro de referencia. **Métodos:** se realizó un análisis retrospectivo de datos clínicos de 100 pacientes que presentaron neutropenia febril durante la hospitalización por trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos, entre enero de 2020 y junio de 2021. Además de la descripción de las variables cualitativas, se compararon desenlaces clínicos como duración del tratamiento, estancia hospitalaria, requerimiento de UCI y mortalidad entre los grupos de intervención definidos por el protocolo. Para ello se usaron las pruebas de χ^2 , Kruskal-Wallis y la U de Mann-Whitney según correspondiera para el tipo de variables. **Resultados:** en el 61% de los pacientes evaluados se aplicó la estrategia de desescalamiento antibiótico. Hubo una adherencia al desescalamiento por protocolo de aproximadamente el 80%, con solo 20 desviaciones a la aplicación de este. Al comparar los grupos de intervención se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de desescalamiento y terminación temprana, los cuales presentaron estancia hospitalaria (16 vs 18 días, p 0.01) y días de tratamiento antibiótico (5 vs 8 días, p 0.006) más cortos en comparación con los pacientes no desescalados. Sin encontrar diferencias en desenlaces de seguridad incluyendo reintegro, estancia en UCI, infección por germen de preocupación clínica o muerte. En el 41% de los casos de neutropenia se identificó foco infeccioso, siendo la principal causa la bacteriemia por cocos Gram positivos. **Conclusiones:** la estrategia de desescalamiento de antibióticos evaluada tuvo una adherencia significativa y demostró ser segura y efectiva, con la ventaja de asociarse a estancia y exposición a antibiótico más cortas. Estos resultados deben considerarse en el contexto epidemiológico específico de cada centro trasplantador.

Palabras clave

Neutropenia febril, trasplante autólogo de células precursoras hematopoyéticas, desescalamiento antibiótico, resistencia antibióticos, administración de antibióticos.

Abstract

Introduction: there is concern and controversy over defining the most appropriate antibiotic treatment schemes in patients with febrile neutropenia in autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). **Objectives:** we evaluate the adherence, safety, clinical and microbiological outcomes of applying an antibiotic de-escalation protocol in a hematopoietic stem cell transplant reference center. **Methods:** a retrospective analysis of clinical data of 100 patients who presented febrile neutropenia during autologous stem cell transplantation between January 2020 and June 2021 was carried out. In addition to present descriptive variables, we compared clinical outcomes such as duration of treatment, hospital stay, ICU requirement, and mortality among the intervention groups. **Results:** sixty one percent of the patients evaluated got the antibiotic de-escalation strategy. There was a per-protocol adherence to de-escalation of approximately 80%, with only 20 deviations. When comparing the intervention groups, there were statistically significant differences in favor of the de-escalation and early termination group, which had shorter hospital length of stay (16 vs. 18 days, p 0.01) and days of antibiotic treatment (5 vs. 8 days, p 0.006). There were no differences in safety outcomes, including readmission, stay in the ICU, infection by a germ of clinical concern, or death. Infection was declared in 41% of cases. Bacteremias by Gram-positive cocci were the principal source of infection. **Conclusions:** the evaluated antibiotic de-escalation strategy had a significant adherence. It proved to be safe and effective, with the advantage of being associated with a shorter hospital stay and exposure to antibiotics. These results should be considered in the specific epidemiological context of each transplant center.

Key words

Febrile neutropenia, autologous stem cell transplant, antibiotic de-escalation, antibiotic resistance, stewardship.

Introducción

El trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos es una alternativa terapéutica universalmente aceptada para el tratamiento de enfermedades hematológicas y algunas autoinmunes de difícil manejo. Con esta alternativa se aumentan los periodos libres de enfermedad y/o se mejora la supervivencia global de los pacientes mediante el uso de altas dosis de quimioterapia, que produce citopenias profundas con complicaciones asociadas. La neutropenia febril (NF) no solo es muy frecuente, sino que sigue representando una de las principales causas de mortalidad temprana relacionada con este tratamiento(1). La práctica aceptada en estos casos es el uso empírico de antibióticos de amplio espectro hasta que haya resolución de la neutropenia(2,3); sin embargo, en esta era de alta resistencia bacteriana hay gran interés por definir estrategias para el uso de antibióticos en las cuales se elija el espectro y duración adecuada de estos, balanceando el riesgo entre cobertura insuficiente e inducción de resistencia(4).

El presente estudio tiene por objetivo principal describir la adherencia, seguridad, desenlaces clínicos y microbiológicos de la aplicación de un protocolo de desescalamiento antibiótico inspirado en las guías de la cuarta Conferencia Europea de Infecciones en Leucemia (ECIL-4)(5), en un grupo de pacientes sometidos a auto-TPH en un centro de referencia en Colombia. Como objetivo secundario, y por tratarse de un estudio con información retrospectiva de vida real, se subcategorizaron y presentaron los diferentes escenarios de aplicación del protocolo y se relacionaron con los diferentes desenlaces para dar más recursos al análisis de resultados.

Participantes y métodos

Diseño y muestra

Estudio descriptivo de una cohorte de pacientes, con datos retrospectivos del registro electrónico de historia clínica de la unidad de trasplante de precursores hematopoyéticos (UTPH) de la Clínica Las Américas/AUNA en Medellín (Colombia). Se incluyeron consecutivamente a todos los pacientes mayores de 15 años, que fueron llevados a trasplante autólogo por cualquier diagnóstico y que presentaron al menos un episodio de neutropenia febril durante la hospitalización por trasplante, en el periodo comprendido entre enero de 2020 y junio de 2021. Se excluyeron pacientes con información incompleta o con procesos infecciosos activos previos al inicio de la quimioterapia de trasplante.

El estudio contó con la aprobación del comité de ética institucional y aval del comité de programa de hematología clínica de la Universidad de Antioquia. Todos los pacientes incluidos tenían consentimiento informado para la revisión de sus datos clínicos.

Definiciones y procedimientos

Generalidades de la atención y el procedimiento de trasplante

Los pacientes llevados a trasplante autólogo en la UTPH de la Clínica las Américas AUNA fueron hospitalizados en habitación individual con aislamiento protector y atendidos con precauciones de contacto por el personal médico y de enfermería en todos los encuentros. La toma de signos vitales y la revaloración clínica se realizó por protocolo al menos cuatro veces al día en pacientes asintomáticos y en momentos adicionales siempre que se reportaran síntomas o datos sugestivos de complicación.

La fuente celular fue sangre periférica y la infusión se realizó por catéter venoso central (subclavio o yugular) instalado previo al inicio del condicionamiento. Los pacientes con diagnóstico de linfoma podían recibir profilaxis antibiótica con levofloxacina 500 mg día, a discreción del médico tratante. Todos los pacientes recibieron soporte con filgrastim a partir del quinto día del trasplante hasta el tercer día consecutivo con más de 500 neutrófilos por μL .

Tratamiento de neutropenia febril y protocolo de desescalamiento

El protocolo institucional adaptó la definición de neutropenia febril (NF) como la concurrencia de un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor o igual a 500 cel/ μL y una temperatura axilar aislada con termómetro digital mayor o igual a 38.0°C. En caso de presentar fiebre con un recuento de neutrófilos mayor al umbral establecido para neutropenia, pero que se esperaba fuera alcanzado en las siguientes 48 horas, también se catalogaba como NF (definición dinámica)(6).

Por el riesgo de alta morbilidad en caso de infección por gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en neutropénicos (7–9), la guía institucional acogió la propuesta de desescalamiento antibiótico descrita en las guías ECIL-4. Así, ante el diagnóstico de neutropenia febril se propuso iniciar meropenem (1 gr EV cada 8 horas) como primera línea, previa toma de un set de cuatro hemocultivos (2 aerobios y 2 anaerobios); un par

del catéter central y el otro par de un acceso periférico en simultáneo. Si en las siguientes 96 horas de haberse iniciado el tratamiento se cumplían criterios de desescalamiento se procedía a hacer el cambio de antimicrobiano para disminuir el espectro (**figura 1**). El protocolo también sugirió que en casos de infecciones que debutaran con choque séptico o alto riesgo de infección por cocos Gram positivos oxacilino resistentes (según criterios IDSA(2)) se podría iniciar tratamiento dual con meropenem y vancomicina (o daptomicina). También, se adicionaban dichos antibióticos al carbapenem si se contaba con reporte preliminar de cocos Gram positivos.

Criterios de desescalamiento según protocolo	1. Remisión de la fiebre (defervescencia) dentro de las primeras 96 horas de iniciado el tratamiento de primera línea
	2. Ausencia de signos, síntomas o paraclínicos que sugieran sepsis o shock séptico después de iniciado el tratamiento de primera línea
	3. Reporte de hemocultivos negativos o con aislamiento de germen sensible al antibiótico propuesto para el desescalamiento dentro de las primeras 96 horas de tratamiento
Opciones de primera línea	Opciones de desescalamiento
Meropenem	<ul style="list-style-type: none"> • Cefepime • Ciprofloxacina • Amikacina • Suspender el antibiótico en las primeras 96 horas de iniciado el tratamiento
Meropenem + Vancomicina*	<ul style="list-style-type: none"> • Vancomicina* en monoterapia • Cefepime + Vancomicina*
*En algunos pacientes se puede usar daptomicina como remplazo de vancomicina	

Figura 1. Criterios de desescalamiento y opciones de desescalamiento propuestos en el protocolo institucional

La suspensión temprana de antibióticos, que se consideró como una forma de desescalamiento, se definió como la terminación del esquema de primera línea dentro de las primeras 96 horas de haberse instaurado el tratamiento, sin continuar ningún otro antibiótico. Por su parte la suspensión fue anticipada cuando el tratamiento se terminó por completo antes de que el paciente hubiese presentado toma definitiva del injerto, es decir un recuento de neutrófilos mayor o igual a 500 cel/ μ L. También, se definió falla en el desescalamiento antibiótico en todo paciente que presentara fiebre o signos de sepsis después de haberse desescalado e implicara la reinstauración del esquema con espectro equivalente o mayor al indicado en primera línea.

En caso de que no se lograra la defervescencia (48 horas sin fiebre) dentro de las primeras 96 horas de iniciado el tratamiento de primera línea se declaraba falla terapéutica primaria y se podría considerar adicionar cubrimiento para cocos Gram positivos resistentes a oxacilina o caspofungina como antifúngico, proceso denominado escalamiento. Así mismo, si hubo la sospecha de fiebre de origen no infeccioso se podía incluir metilprednisolona en el manejo del síndrome de toma del injerto(10).

Además de los hemocultivos, los médicos tratantes podían solicitar otros tipos de estudios microbiológicos según el contexto clínico(11). Por ejemplo, panel de estudio de materia fecal que incluía coproscópico, toxina para *Clostridioides difficile*, coprocultivo y tinción para *Cryptosporidium spp* (ZN modificado); uroanálisis, urocultivo, pruebas moleculares para uno o múltiples agentes infecciosos, etc. En caso de que se cumplieran criterios clínicos, de imagen o microbiológicos que sugirieran un foco infeccioso se catalogaba cómo NF con infección documentada, en caso contrario se dejaba sin foco aparente.

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas. Además, fueron comparadas mediante prueba de χ^2 . La descripción de las variables cuantitativas se realizó reportando mediana y rango intercuartílico. Las comparaciones fueron realizadas con U de Mann-Whitney después de verificar distribución mediante test de Kolmogorov Smirnov. En los casos en los cuales se quiso comparar tres o mas grupos de variables cuantitativas se uso la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

Los análisis estadísticos se realizaron en software R versión 4.0.3 y RStudio 1.1.463. Las pruebas de hipótesis estadísticas tuvieron por nivel de significación alfa 0,05 y para dar claridad en el análisis entre los pacientes sometidos o no a desescalamiento, se propuso una clasificación por subgrupos de intervención según la adherencia al protocolo (**figura 2**).

Definición de los grupos de intervención según adherencia al protocolo	Desescalamiento Efectivo (DE): pacientes con neutropenia febril que cumplen criterios y efectivamente fueron desescalados por el médico tratante a otro antibiótico de menor espectro.
	Suspensión Temprana (ST): paciente con neutropenia febril que cumple criterios para desescalamiento y se procedió a suspenderlo definitivamente en las primeras 96 horas de haberse instaurado. Como tal se considera cómo una opción de desescalamiento pero por sus características se analiza aparte.
	Negación del Desescalamiento (ND): pacientes con neutropenia febril que cumplen criterios de desescalamiento pero que NO fueron desescaladas por criterio del médico tratante.
	Desescalamiento No Contemplado (DNC): paciente con neutropenia febril que NO cumple criterios de desescalamiento pero a pesar de ello fue desescalado a otro antibiótico.
	No desescalamiento efectivo (NDE): paciente con neutropenia febril que NO cumple criterios de desescalamiento y efectivamente NO fueron desescalados a otro antibiótico.

Figura 2. Definiciones de los grupos de intervención específica según la adherencia del protocolo institucional

Resultados

Participantes

Ciento nueve pacientes cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de estudio. Se excluyeron nueve, dos por tener datos insuficientes y siete por no haber cumplido los criterios de neutropenia febril como evento de interés. Finalmente se consideraron 100 pacientes para el análisis (figura 3).

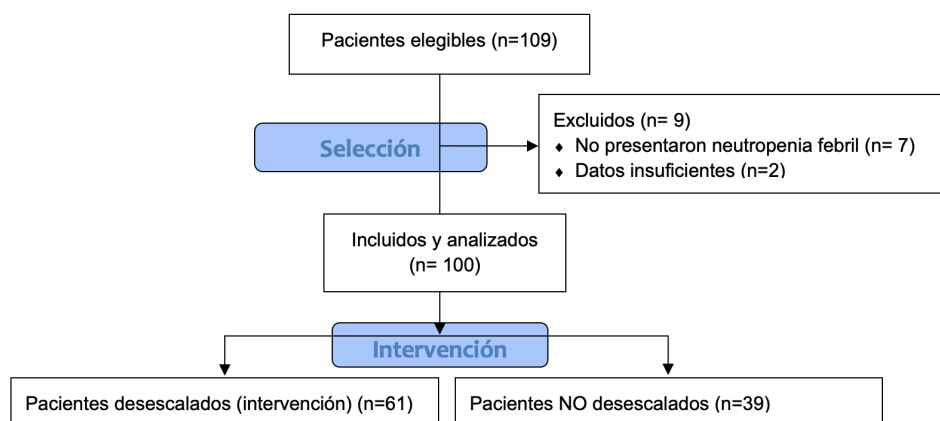


Figura 3. Diagrama de flujo de selección de los pacientes

Características sociodemográficas y distribución de subgrupos

En la **tabla 1** se presentan las características generales de los pacientes de acuerdo con la aplicación o no de la estrategia de desescalamiento. No hubo diferencia estadística entre los grupos de intervención comparados por variables sociodemográficas ni por el diagnóstico principal.

Tabla 1. Características de los pacientes según la aplicación de la estrategia de desescalamiento antibiótico

	Desescalamiento		valor p
	Si (n=61) n %	No (n=39) n %	
Edad (mediana, rango)	56.6 (17-70)	55.9 (31-73)	0.64
Grupo etario			
Adolescente (15-18 años)	1	0	0.52
Adulto joven (18-35 años)	5	2	
Adulto medio (35-65 años)	39	30	
Adulto mayor (>65 años)	16	7	
Sexo			
Femenino	34	25	0.53
Masculino	27	14	
Diagnostico			
Mieloma múltiple	40	23	0.30
Linfoma de Hodgkin	6	2	
Linfoma No Hodgkin	11	12	
Enfermedad autoinmune	4	1	
Otros	0	1	
ECOG (estatus funcional)			
0	1	0	0.14
1	45	26	
2	11	12	
No aplica	4	1	
DRI-TPH (riesgo del procedimiento)			
Bajo	6	5	0.74
Intermedio	45	30	
Alto	1	0	
No calculado	9	4	
Estatus de la enfermedad			
Respuesta parcial	31	14	0.16
Respuesta completa	26	24	
Enfermedad no oncológica	4	1	
Índice de Masa Corporal (IMC)			
Bajo peso	4	4	0.88
Peso normal	28	16	
Sobrepeso	20	14	
Obesidad	9	5	
Profilaxis antibiótica			
Si	14	9	1.0
No	47	30	

Los números absolutos equivalen a los valores relativos porque se representaron 100 pacientes

En total 61% (61/100) de los pacientes con NF fueron desescalados, de estos el 83% (51/61) lo hicieron siguiendo los criterios establecidos en el protocolo (proporción de adherencia). En la **figura 4** se presenta la distribución de los pacientes según criterios de elegibilidad e intervención definitiva.

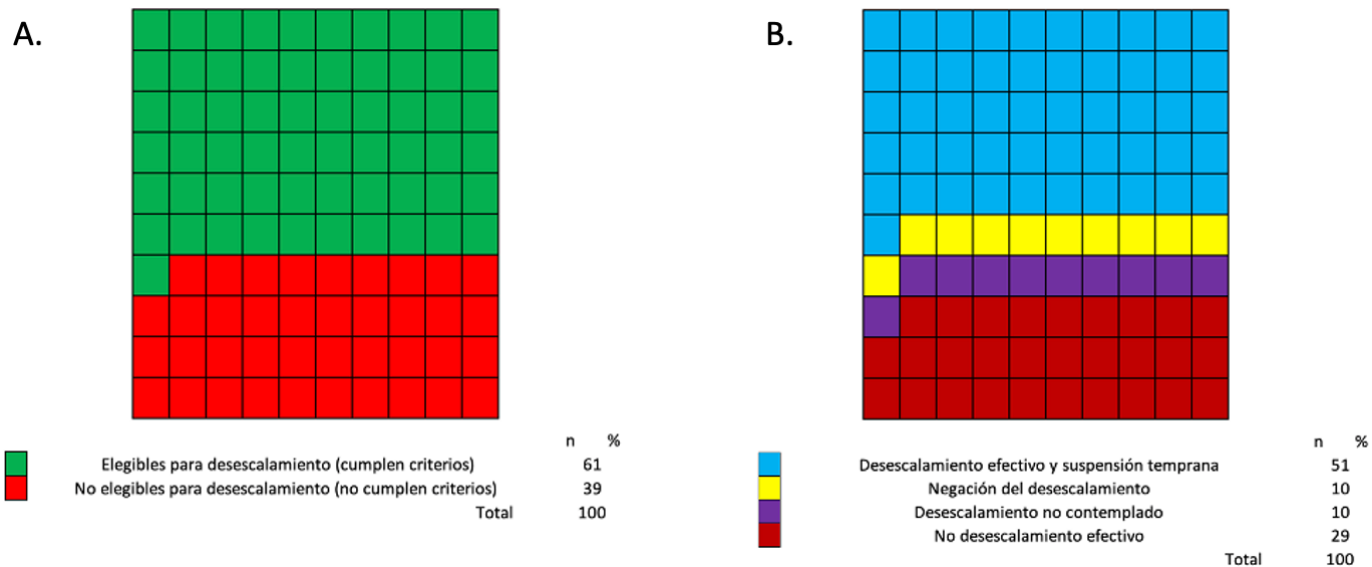


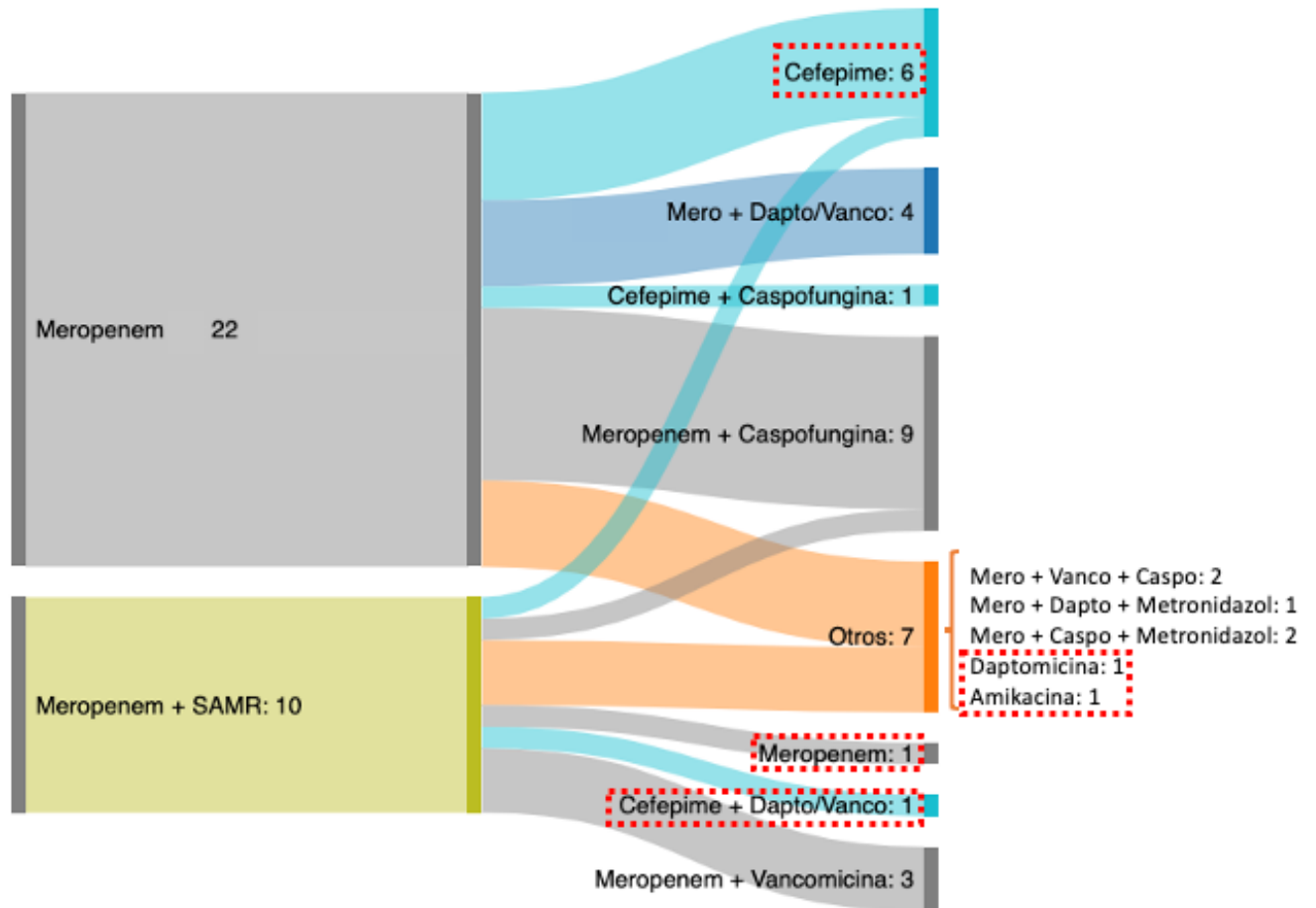
Figura 4. Distribución de pacientes según la aplicación del desescalamiento. En el panel A se muestran en verde los desescalados y en rojo los no desescalados. En el panel B se presenta la distribución específica de los pacientes según las recomendaciones del protocolo.

Desenlaces clínicos

En total se identificaron 20 fallas (20%) en la aplicación del protocolo, diez pacientes presentaron negación del desescalamiento y los otros diez desescalamiento no contemplado por el protocolo. El 20% (12/61) de los desescalados presentaron al menos un episodio de fiebre después de la reducción del espectro antibiótico. La mitad de estos casos de recurrencia de fiebre se dio entre los pacientes sometidos a desescalamiento no contemplado (6/10), y el resto entre los 51 (6/51) pacientes desescalados según el protocolo ($p < 0.0023$). Ninguno de los eventos de recurrencia de fiebre se presentó en el grupo de suspensión temprana. A pesar de la reaparición de la fiebre, solo se declaró un caso de falla del desescalamiento (1,6%) por requerir la reinstauración del espectro antibiótico recibido en primera línea.

De los 39 pacientes no elegibles para desescalamiento por presentar falla terapéutica primaria, 32 (82%) tuvieron modificación del esquema antibiótico inicial. En 10 (25%) casos la modificación significó desescalamiento no contemplado en el protocolo (punteados rojos en la

figura 5) y el resto (75%) tuvieron escalamiento a diferentes opciones con mayor espectro antimicrobiano.



Mero (Meropenem), Dapto (Daptomicina), Vanco (Vancomicina), Caspo (Caspofungina), SAMR (Antibiótico efectivo contra germen oxacilino resistente, específicamente vancomicina o daptomicina).

Figura 5. Modificación del esquema antimicrobiano en pacientes que no lograron defervescencia durante las primeras 96 horas de iniciado el tratamiento de primera línea (falla terapéutica primaria). En punteado rojo se señalan las modificaciones de esquema consideradas desescalamientos no contemplados por el protocolo, el resto son escalamientos de espectro antibiótico.

La mediana de estancia hospitalaria fue de 16.5 días (RIQ 12-54 días), de ellos 8 días (RIQ 5-14 días) en neutropenia y 4 días (RIQ 1-11 días) con al menos un registro de fiebre al día. La mediana de neutrófilos el primer día de neutropenia fue de 300 cel/ μ L (RIQ 0-500) y la mediana de tiempo entre la neutropenia grave ($RAN \leq 500$ cel/ μ L) y el diagnóstico de neutropenia febril fue de 2 días (RIQ -1 a 8 días). En el 75% de los casos se tenía un recuento de neutrófilos en el mínimo absoluto para cuando se clasificaron en NF. Adicionalmente, se reportaron 5 casos de neutropenia febril usando la definición dinámica.

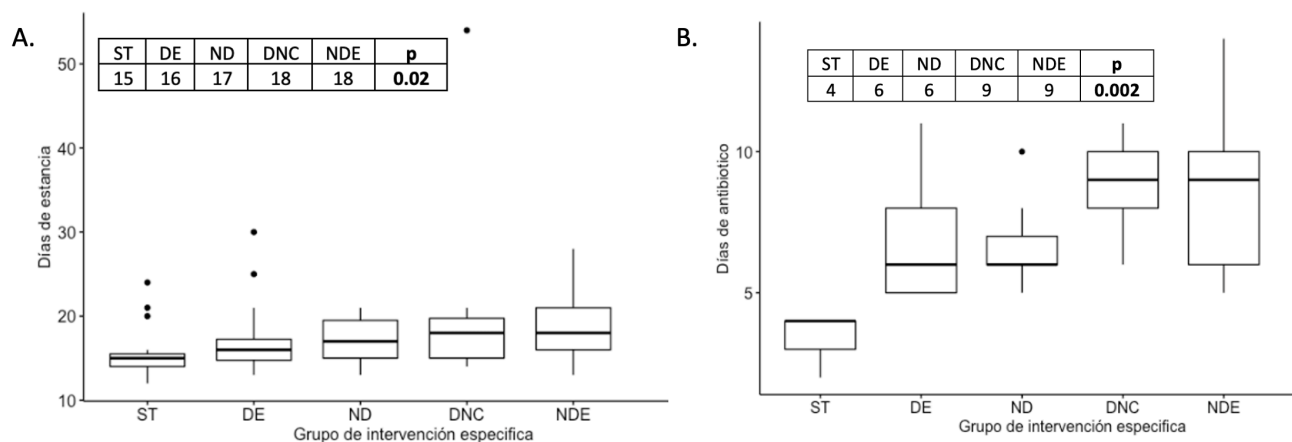
La mediana de RAN para el momento del desescalamiento antibiótico fue de 526 cel/ μ L (RIQ 0-2400), de la suspensión de antibiótico de 2395 cel/ μ L (RIQ 0-34120) y de la de toma del injerto de 1000 cel/ μ L (RIQ 500-4260). El 80% (37/46) de los desescalamientos y el 53% (8/15) de las suspensiones de tratamiento antibiótico ocurrieron antes de la resolución de la neutropenia.

En la **tabla 2** se presentan los periodos de relevancia para el estudio respecto al trasplante (infusión celular el día 0), datos generales de laboratorio y otros desenlaces de interés entre los grupos de intervención general (columnas verdes) y los específicos según la adherencia al protocolo (columnas azules).

Tabla 2. Comparación de desenlaces entre grupos de intervención

Subgrupo	Grupos de intervención general			Grupos de intervención específica					
	Desescalados (n=61)	No desescalados (n=39)	p	ST (n=15)	DE (n=36)	ND (n= 10)	DNC (n=10)	NDE (29)	p
Días de estancia (Figura 6)	16 (12-54)	18 (13-28)	0.01	15	16	17	18	18	0.02
Días de Antibiótico (Figura 6)	5 (2-11)	8 (5-14)	0.006	4	6	6	9	9	0.002
Días de fiebre	3 (1-8)	5 (1-11)	0.001	2	3	2.5	6	6	0.001
Días a la neutropenia	8 (5-12)	8 (6-14)	0.60	8	8	7.5	8	8	0.64
Días de filgrastim	7 (1-11)	7 (1-13)	0.15	7	7	7	7	7	0.66
Días a la defervescencia	2 (0-9)	4(0-15)	0.001	1	2	2	6	5	0.001
Días de la toma del injerto al egreso	2 (1-38)	3 (1-12)	0.008	2	2	2.5	3.5	3	0.02
Días de la defervescencia al egreso	5 (1-36)	5 (1-11)	0.32	5	5.5	6	5	4	0.44
RAN el primer día de neutropenia	300 (0-500)	200 (0-500)	0.07	300	200	300	300	200	0.013
RAN neutropenia febril	0 (0-1270)	0 (0-1800)	0.11	0	0	0	0	0	0.073
RAN desescalamiento	0 (0-2400)	NA	NA	0	0	NA	0	NA	NA
RAN suspensión	2260(0-34120)	3180 (0-25830)	0.49	500	3420	3785	2330	2330	0.002
RAN toma del injerto	1031(500-3650)	970 (600-4260)	0.82	1000	1150	1390	850	800	0.66
PCR pico	11.24 (1.11-29)	14.06 (0.6-36)	0.008	7.34	11.12	9.04	13.32	14.95	0.0035
Aislamiento microbiológico	18	20	0.04	4	9	2	5	18	0.013
Aislamiento de germen preocupante (Oxa-R, BLEE, hongos o virus)	14	18	0.02	2	7	4	5	14	0.035
Infección documentada	22	19	0.29	1	15	3	6	16	0.019
Falla orgánica	1	1	1	0	0	1	1	0	0.08
UCI/UCE	1	1	1	0	0	1	1	0	0.08
Reingreso hospitalario (día del reingreso)	2 (27 y 60)	3 (6, 25 y 76)	0.60	0	2	0	0	3	0.46
Infección por germen resistente al reingresar	0	0	NA	0	0	0	0	0	NA
Mortalidad intrahospitalaria	0	0	NA	0	0	0	0	0	NA
Mortalidad 30 días	0	0	NA	0	0	0	0	0	NA
Mortalidad 100 días	1	0	1	0	1	0	0	0	0.77
Desenlaces agrupados (falla orgánica, reingreso y mortalidad 100 días)	4	4	0.774	0	3	1	1	3	0.80

ST (suspensión temprana), DE (desescalamiento efectivo), ND (negación del desescalamiento), DNC (desescalamiento no contemplado), NDC (no desescalamiento efectivo), OXA-R (Oxacilino resistente), BLEE (Betalactamasa de espectro extendido), UCI (Unidad de cuidado intensivo), UCE (Unidad de cuidados especiales), RAN (Recuento Absoluto de neutrófilos en $cc/\mu L$) y PCR (Proteína C Reactiva de la inflamación).



ST (suspensión temprana), DE (desescalamiento efectivo), ND (negación del desescalamiento), DNC (desescalamiento no contemplado) y NDC (no desescalamiento efectivo). Para las definiciones ver figura 2.

Figura 6. Comparación de las medianas de los días de estancia (panel A) y días de exposición de antibiótico (panel B) entre los diferentes grupos de intervención específica.

Desenlaces microbiológicos

Al 100% de los eventos de neutropenia febril se les realizaron 4 hemocultivos (1 set) con el debut de la fiebre, siguiendo con las recomendaciones del protocolo. De estos, 24% resultaron positivos con 26 aislamientos específicos (2 polimicrobianos). Se tomó un segundo set en 46 pacientes por persistencia de la fiebre, de estos 10.8% (5/46) fueron positivos, y finalmente en 8 pacientes más se realizó un tercer set de hemocultivos sin lograr la identificación de gérmenes adicionales. Los aislamientos específicos se describen en la **tabla 3**.

Tabla 3. Descripción de los aislamientos por set de hemocultivo

Primer set de hemocultivos (n.100/100%)		Segundo set de hemocultivos (n.46/46%)		Tercer set de hemocultivos (n.8/8%)	
Positividad	25% (24/100)	Positividad	10.8% (5/46)	Positividad	0% (0/8)
Aislamientos Específicos (n/%)		Aislamientos Específicos (n/%)		Aislamientos Específicos (n/%)	
Cocos Gram positivos	<i>S. epidermidis</i> (16/61%)	Cocos Gram positivos	<i>S. epidermidis</i> (2/40%)	NA	NA
	<i>S. haemolyticus</i> (1/4%)		<i>S. haemolyticus</i> (1/20%)		NA
	<i>S. hominis</i> (1/4%)				NA
	<i>S. mitis</i> (1/4%)				NA
	<i>S. salivarius</i> (1/4%)				NA
Total, subgrupo: 20/76%		Total, subgrupo: 3/60%			
Bacilos Gram negativos	<i>E. coli</i> (3/12%)	Hongos	<i>C. krusei</i> (1/20%)	NA	NA
	<i>P. aeruginosa</i> (1/4%)		<i>C. parapsilopsis</i> (1/20%)		
	<i>M. nonliquefaciens</i> (1/4%)				
	<i>S. paucimobilis</i> (1/4%)				
	Total, subgrupo: 6/24%		Total, subgrupo: 2/40%		
Total, aislamientos	26 (2 polimicrobianos)	Total, aislamientos	5 (0 polimicrobianos)	Total, aislamientos	0
Tiempo para la positividad	50 horas	Tiempo para la positividad	57 horas (solo bacterias) 74 horas (incluye hongos)	Tiempo para la positividad	NA
Cubiertos en 1L	17/26	Cubiertos en 1L	0/5	Cubiertos en 1L	NA
Germen BLEE	2 (cubiertos)	Germen BLEE	0	Germen BLEE	NA
Germen OXA-R	9 (descubiertos teóricamente)	Germen OXA-R	3 (2 descubiertos)	Germen OXA-R	NA
Hongos	0	Hongos	2	Hongos	NA

BLEE (Betalactamasa de espectro extendido), OXA-R (Germen Oxacilino Resistente), 1L (Primera línea de tratamiento), NA (No Aplica).

En toda la cohorte se realizaron 4 urocultivos que fueron negativos. Adicionalmente, en el 75% de los pacientes se solicitaron 85 estudios microbiológicos adicionales (que no eran hemo ni urocultivos), con una positividad del 15% (13/85). El 89% de estas muestras provinieron de materia fecal, de las cuales se presentaron 9 de las 13 identificaciones microbiológicas. Los hallazgos incluyeron: 2 casos de *Clostridioides difficile* por test de toxina, 7 casos de quistes de protozoos en coproscópico (3 reportaron ser potencialmente patogénicos: *Entamoeba histolytica*), 1 caso de *Staphylococcus aureus* oxacilino sensible por cultivo en secreción superficial, 2 virus con prueba molecular en secreción respiratoria (*VSR* y *SARS-CoV 2*) y 1 hongo (*Aspergillus terreus*) en cultivo de lavado broncoalveolar. En la **tabla 4** se presentan los tipos y características de las infecciones documentadas en esta cohorte.

Tabla 4. Descripción de las infecciones documentadas

Neutropenia febril con infección documentada
Total de infecciones documentadas 41% (n.41)
- Por definición microbiológica 70%
o Aislamientos de preocupación clínica (n.24)
▪ Cocos Gram + oxacilino resistentes (n.11)
▪ Enterobacterias BLEE (n.2)
▪ <i>Clostridioides difficile</i> (n.2)
▪ Protozoos patógenos (n.3)
▪ Hongos (n.3)
▪ Virus respiratorios (n.2)
- Por definición clínica^ 30%
Infección específica o foco documentado
Bacteriemia 60% de las infecciones documentadas (n.25)
- Bacteriemia asociada a infecciones del catéter* 17% (n.7)
- Bacteriemia asociada a otro foco infeccioso 7% (n.3)
o Infección respiratoria alta (n.2)
o Infección de tejidos blandos (n.1)
Colitis (n.11)
Infección de tejidos blandos (n.3)
Neumonía (n.1)
Infección respiratoria alta (n.1)

*Criterio clínico ^Incluye diagnósticos radiográficos

En las 5 hospitalizaciones por reingreso, en las cuales se tomaron exámenes microbiológicos, no se identificaron gérmenes resistentes. La única muerte reportada durante el periodo de seguimiento (0–100 días) ocurrió en una paciente del grupo de desescalamiento. No obstante, se presentó a nivel extrainstitucional y no se conoció la causa. Tres muertes posteriores han

ocurrido en el contexto de recaída y progresión de la enfermedad oncológica de base sin evidencia de colonización o infección por germen resistente.

Discusión

El uso prolongado de antibióticos de amplio espectro implica riesgos individuales y epidemiológicos importantes para los pacientes en trasplante de precursores hematopoyéticos. En este contexto aún existen controversias prácticas en la implementación de los principios de los programas de administración de antibióticos (“stewardship”) promovidos por varias sociedades científicas(12). Estas dudas han motivado un creciente interés por evaluar las propuestas de desescalamiento y terminación temprana de antibióticos, en busca de definir las intervenciones más apropiadas, balanceando el riesgo y beneficio del uso de antimicrobianos en pacientes en neutropenia febril (13,14).

Los resultados obtenidos en este estudio sugieren que la aplicación del protocolo de terminación temprana y desescalamiento de antibióticos, acogido en la unidad de trasplante de la Clínica Las Américas/AUNA (ver definiciones y procedimientos) en pacientes llevados a auto-TPH, fue segura y efectiva. Se evidenció que no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a desenlaces como falla del desescalamiento, reingreso hospitalario, atención en unidad de cuidado intensivo, falla orgánica, recurrencia de infección por germen resistente, ni mortalidad durante los primeros 100 días postrasplante entre los pacientes desescalados y no desescalados. No obstante, en el primer grupo hubo una menor estancia hospitalaria y menos días de exposición a antimicrobianos de amplio espectro (**figura 6**), diferencia que para los servicios de trasplante de precursores hematopoyéticos podría resultar significativa en términos logísticos, por la eventual disminución de costos y de resistencia a los antibióticos en el mediano y largo plazo.

El ensayo clínico aleatorizado adelantado por Aguilar-Guisado y colaboradores (“How Long Study”) en varios centros de trasplante en España(15), que incluyó al menos 70 (45.9%) pacientes con trasplante autólogo tuvo resultados similares al de este trabajo. Encontró que en los individuos en quienes se aplicó la intervención de desescalamiento o terminación temprana de antibiótico no presentaron más recurrencia de fiebre ni mortalidad en comparación con los controles. Señalando que el brazo experimental fue superior por presentar un mayor número de días libres de tratamiento antibiótico (16.1 vs 13.6 días p 0.026) y menor prevalencia de eventos adversos.

El grupo de Nebraska evaluó la aplicación de las recomendaciones de la guía ECIL-4 en su servicio, realizando un estudio retrospectivo comparativo antes y después de la introducción de esta estrategia (16). Reportaron que no hubo diferencias en términos de mortalidad ni duración de la hospitalización, pero sí en exposición a antibiótico de amplio espectro (3.09 vs 4.69 días p 0.069), favoreciendo al grupo de terminación temprana que también se asoció a menor incidencia de reinfección en los primeros 30 días postrasplante. Se debe señalar que en este trabajo no se aclara la distribución por subtipos de trasplante y que posterior a la suspensión del tratamiento los pacientes recibieron profilaxis con quinolonas, diferencia importante con relación a nuestro protocolo que no uso ninguna profilaxis después del desescalamiento.

En 2019 Petteys y colaboradores presentaron un estudio retrospectivo que comparó una cohorte de desescalamiento temprano y otra de suspensión diferida hasta la recuperación de neutrófilos(13). Este trabajo incluyó 70 (66%) pacientes en trasplante autólogo y la mayoría se ubicaron en el grupo de intervención diferida. En cualquier caso, ambos brazos analizados no tuvieron diferencias significativas por razón de fiebre recurrente (4.2% vs 7.2%, p 0.85), bacteriemia, re-escalamiento (4.2 vs 4.8%, P 0.64), mortalidad intrahospitalaria (0 casos), ni ingreso a UCI (0 casos). Pero a diferencia de los resultados obtenidos en este estudio, no se encontró disminución en los días de tratamiento ni de la duración de la hospitalización, posiblemente por la distribución desigual de pacientes en trasplante alogénico en el brazo de intervención, que per se suelen tener periodos de neutropenia y estancia más prolongados (debidos al condicionamiento) que los pacientes en esquemas de trasplante autólogo. Esto recuerda las diferencias profundas entre los subtipos de trasplante que deberían por muchos motivos ser analizados de forma independiente para evitar confusión en el análisis de los resultados.

En Francia, Le Clech y colaboradores presentaron el estudio “ANTIBIOSTOP” que incluyó 38 pacientes en trasplante autólogo (31%)(17). El diseño fue retrospectivo con dos grupos de comparación. En el primero se aplicaron las recomendaciones del ECIL-4 que requiere de defervescencia para la suspensión de antibióticos y en el otro, a pesar de la persistencia de la fiebre, se podría suspender el antimicrobiano a los 5 días de haberse iniciado el tratamiento, siempre que el paciente aún continuara clasificado como neutropenia febril sin foco infeccioso definido. El desenlace primario compuesto: mortalidad intrahospitalaria, admisión a UCI, infección por germen resistente o recurrencia de la fiebre, no fue diferente entre los grupos de

intervención (HR: 0.19-1.23, P = 0.11). En nuestro estudio, hubo 10 desescalamientos no contemplados por protocolo que serían similares a los dispuestos en el brazo de desescalamiento a pesar de persistir con fiebre del trabajo de los franceses. En este caso tampoco hubo diferencias que marcaran adversidad para este grupo de pacientes.

A pesar de tener pocos pacientes en trasplante autólogo (n.13/101), el trabajo de Mokart y colaboradores, que describe la estrategia de desescalamiento en pacientes oncológicos dentro de la unidad de cuidado intensivo, también concuerda con los anteriores en que no hubo diferencias por recurrencia de fiebre, infecciones graves ni mortalidad a 30 días entre los pacientes desescalados tempranamente y aquellos en que la suspensión se difirió hasta la recuperación de neutrófilos. Nuevamente, la duración de antibiótico fue menor en el grupo de desescalamiento (10 vs 19 días p 0.0001) sin tener peores desenlaces clínicos, incluso con pacientes en condiciones de fragilidad mucho mayores a la de los pacientes descritos en los resultados de este trabajo.

La adherencia del 83% en nuestro protocolo es satisfactoria, teniendo en cuenta que este se limitaba a ofrecer recomendaciones que podían o no ser acogidas por parte de los médicos tratantes y no se acompañaba de un mecanismo de retroalimentación durante su implementación. Trabajos con diseños similares en población oncológica han alcanzado solamente una adherencia parcial entre 50% y 70% (18,19). Por otro lado, los criterios de selección para el desescalamiento planteados parecieran apropiados para discriminar los pacientes, ya que la mayor proporción de las recurrencias de fiebre y aislamiento microbiológico se presentaron en aquellos catalogados a priori como no aptos para el desescalamiento según el protocolo. Aún así, este grupo de pacientes tampoco presentó mayor mortalidad, lo que hace cuestionar si la fiebre persistente o recurrente por sí sola justifica diferir o limitar las estrategias de desescalamiento siempre que la condición clínica (diferente a la temperatura) y estudios microbiológicos lo permitan.

La frecuencia de neutropenia febril fue del 93%, dato similar al descrito en otras cohortes de pacientes en auto-TPH (20,21). Así mismo, el predominio de cocos Gram positivos coagulasa negativa (22,23) y la proporción de 41% de infecciones documentadas (un 60% bacteriemias) también concuerdan con estudios previos(23–25). Aunque la mitad de estos aislamientos fueron resistentes a oxacilina, el comportamiento clínico no fue agresivo (26,27) y el tiempo

de reporte preliminar (12-24 horas)(28,29) y definitivo de los cultivos fue relativamente rápido (50-60 horas). Esto hace factible que los glicopeptidos sigan siendo opcionales dentro del protocolo para evitar toxicidad y resistencia a vancomicina que es una de las principales preocupaciones epidemiológicas al usar esquemas que proponen a estos medicamentos de forma indiscriminada en la primera línea (30,31).

Es importante anotar que el número de infecciones por gérmenes productores de betalactamasa de espectro extendido fue menor al esperado, lo que podría llevar a reconsiderar el uso de carbapenémicos en primera línea, aduciendo evitar la presión de resistencias inducidas por esta familia de antibióticos. En este sentido, en 2016 Alshukairi y colaboradores presentaron un estudio cuasi-experimental en el cual aplicaron una estrategia de desescalamiento(32), partiendo de meropenem como terapia de primera línea por alta prevalencia de gérmenes BLEE (>40% antes de la implementación del protocolo) en un centro saudita. Los resultados señalaron que no hubo cambios en el perfil de resistencia ni la mortalidad entre los periodos de intervención. Sin embargo, los autores insisten que en los casos con cubrimiento inadecuado de germen BLEE pudo haberse aumentado la mortalidad. Otras estrategias de restricción del uso de carbapenémicos tampoco se han traducido en afectar la ocurrencia de infección por bacterias resistentes a estos medicamentos(33,34).

Si bien, se consideró la suspensión temprana como una forma de desescalamiento, esta merece mención aparte porque presentó el mayor beneficio en reducción de días de estancia y uso de antibiótico en nuestra cohorte. En este grupo no hubo eventos de recurrencia de fiebre, incluso en el 45% de los casos en los cuales se suspendió el antibiótico antes de la toma del injerto.

Cómo se señaló antes, en el protocolo evaluado solo se recomienda el uso de profilaxis primaria de neutropenia febril con quinolonas en pacientes con linfoma. Al respecto, aún existen diferencias entre las recomendaciones a favor y en contra del uso de la profilaxis en auto-TPH porque su implementación podría disminuir la ocurrencia de bacteriemia y días de neutropenia febril, a expensas de mayor resistencia a los antibióticos, sin un claro beneficio en la mortalidad(35,36). En nuestro caso no hubo diferencias de los desenlaces de interés entre los pacientes con linfoma con o sin profilaxis con quinolonas.

Como debilidades se señalan que se trata de un trabajo unicéntrico y retrospectivo durante un periodo de observación corto lo que podría introducir sesgos de información y disminuir la

validez externa. Además, hay que advertir que las definiciones de bacteriemias por germen Gram positivo e infección del catéter no fueron rigurosas y se dejaron a criterio clínico por intención de tratamiento. Lo anterior resulta en posible sobrestimación y sobre-tratamiento de algunas de estas “infecciones”(37) que podrían ser catalogadas como contaminación o colonización. Así mismo algunos aislamientos de protozoos no fueron segregados por tipo de forma parasitaria (quiste y trofozoito), dificultando atribuir el hallazgo a una condición de enfermedad. La razón para no excluir estos aislamientos de forma arbitraria fue que su hallazgo modificó la actuación clínica e implicaron la modificación del esquema terapéutico. En trabajos prospectivos se podría prestar más atención en discriminar estos aislamientos para evitar sesgos.

Dado que no se contó con análisis microbiológicos de colonización por gérmenes resistentes no se puede definir el impacto de las intervenciones en el microbiota de los pacientes. Evaluar los estudios microbiológicos de los reingresos como un proxy subestima este aspecto. No menos importante, sigue siendo la dificultad de no contar con criterios clínicos y de laboratorio que permitan definir tempranamente el origen o causa de la fiebre. Por convención el protocolo planteado considera que todo debut de fiebre en neutropenia es de origen infeccioso, pero hay que mencionar que incluso en los pacientes en auto-TPH existen diagnósticos diferenciales del síndrome febril, cómo la reconstitución mieloide (toma del injerto), reacciones adversas transfusionales y fiebre de origen neoplásico que a la fecha no pueden discriminarse con certeza, siendo elementos de confusión en el análisis.

A pesar de las diferencias estadísticas el diseño de este estudio no permite definir superioridad entre la aplicación de la estrategia de desescalamiento y no desescalamiento. Para ello se deben usar protocolos tipo ensayo clínico en el cual se distribuya un número suficiente de pacientes, con las mismas características clínicas de elegibilidad, en dos brazos uno con y otro sin desescalamiento.

En conclusión, hubo una adherencia significativa a la aplicación de la estrategia de terminación temprana y desescalamiento antibiótico en pacientes en trasplante autólogo de la UTPH de la clínica las Américas AUNA, mostrando ser segura y efectiva. Además, de asociarse a la reducción de los días de hospitalización y exposición a antibiótico de amplio espectro, concordando con los datos reportados por otros estudios internacionales disponibles en la literatura.

Teniendo en cuenta que los resultados de este tipo de intervenciones dependen de la epidemiología, los protocolos, recursos y características de cada centro trasplantador, es pertinente ser cautelosos en la extrapolación de los resultados.

Referencias

1. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of Critically Ill Patients With Hematologic Malignancies: Prospective Multicenter Data From France and Belgium—A Groupe de Recherche Respiratoire en Réanimation Onco-Hématologique Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 Aug 1;31(22):2810–8. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.47.2365>
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2011 Feb 15;52(4):e56–93. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/52/4/e56/382256>
3. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer. *J Oncol Pract* [Internet]. 2019 Jan;15(1):19–24. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.18.00269>
4. Averbuch D, Tridello G, Hoek J, Mikulska M, Akan H, Yañez San Segundo L, et al. Antimicrobial Resistance in Gram-Negative Rods Causing Bacteremia in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Intercontinental Prospective Study of the Infectious Diseases Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 13;65(11):1819–28. Available from: <http://academic.oup.com/cid/article/65/11/1819/4036247>
5. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica* [Internet]. 2013 Dec 1;98(12):1826–35. Available from: <http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2013.091025>
6. Bow EJ. Neutropenic Fever Syndromes in Patients Undergoing Cytotoxic Therapy for Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *Semin Hematol* [Internet]. 2009 Jul;46(3):259–68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0037196309000572>
7. Kharrat M, Chebbi Y, Ben Tanfous F, Lakhel A, Ladeb S, Othmen T Ben, et al. Extended spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae infections in hematopoietic stem cell transplant recipients: Epidemiology and molecular characterization. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2018 Dec;52(6):886–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857918301377>
8. Treccarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, Caira M, Fianchi L, Chiusolo P, et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum- β -lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect* [Internet]. 2009 Apr;58(4):299–307. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445309000656>
9. Scheich S, Reinheimer C, Brandt C, Wichelhaus TA, Hogardt M, Kempf VAJ, et al. Clinical Impact of Colonization with Multidrug-Resistant Organisms on Outcome after Autologous Stem Cell Transplantation: A Retrospective Single-Center Study. *Biol*

- Blood Marrow Transplant [Internet]. 2017 Sep;23(9):1455–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879117304639>
10. Miceli MH, Maertens J, Buvé K, Graziutti M, Woods G, Rahman M, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in cancer patients with pulmonary aspergillosis recovering from neutropenia: Proof of principle, description, and clinical and research implications. *Cancer* [Internet]. 2007 Jul 1;110(1):112–20. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.22738>
 11. Satyanarayana G. Work-up for Fever During Neutropenia for Both the Stem Cell Transplant Recipient and the Hematologic Malignancy Patient. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2019 Jun;33(2):381–97. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0891552019300066>
 12. Rashidi A, Wangjam T, Bhatt AS, Weisdorf DJ, Holtan SG. Antibiotic practice patterns in hematopoietic cell transplantation: A survey of blood and marrow transplant clinical trials network centers. *Am J Hematol* [Internet]. 2018 Nov;93(11):E348–50. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25236>
 13. Petteys MM, Kachur E, Pillinger KE, He J, Copelan EA, Shahid Z. Antimicrobial de-escalation in adult hematopoietic cell transplantation recipients with febrile neutropenia of unknown origin. *J Oncol Pharm Pract* [Internet]. 2020 Apr 18;26(3):632–40. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1078155219865303>
 14. Schmidt-Hieber M, Teschner D, Maschmeyer G, Schalk E. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial de-escalation and discontinuation. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2019 Dec 2;17(12):983–95. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14787210.2019.1573670>
 15. Aguilar-Guisado M, Espigado I, Martín-Peña A, Gudiol C, Royo-Cebrecos C, Falantes J, et al. Optimisation of empirical antimicrobial therapy in patients with haematological malignancies and febrile neutropenia (How Long study): an open-label, randomised, controlled phase 4 trial. *Lancet Haematol* [Internet]. 2017 Dec;4(12):e573–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302617302119>
 16. Rearigh L, Stohs EJ, Freifeld A, Zimmer A. 2666. De-escalation of Broad-Spectrum Antibiotics in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients During Initial Episode of Febrile Neutropenia. *Open Forum Infect Dis* [Internet]. 2019 Oct 23;6(Supplement_2):S934–S934. Available from: https://academic.oup.com/ofid/article/6/Supplement_2/S934/5604232
 17. Le Clech L, Talarmin J-P, Couturier M-A, Ianotto J-C, Nicol C, Le Calloch R, et al. Early discontinuation of empirical antibacterial therapy in febrile neutropenia: the ANTIBIOSTOP study. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2018 Jul 3;50(7):539–49. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2018.1438649>
 18. Zuckermann J, Moreira LB, Stoll P, Moreira LM, Kuchenbecker RS, Polanczyk CA. Compliance with a critical pathway for the management of febrile neutropenia and impact on clinical outcomes. *Ann Hematol* [Internet]. 2008 Feb 16;87(2):139–45. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-007-0390-7>
 19. Rosa RG, Goldani LZ, dos Santos RP. Association between adherence to an antimicrobial stewardship program and mortality among hospitalised cancer patients with febrile neutropaenia: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2014 Dec 23;14(1):286. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2334-14-286>
 20. Rönkkö R, Juutilainen A, Koivula I, Vänskä M, Nousiainen T, Jantunen E, et al. Changes in the microbiological epidemiology of febrile neutropenia in autologous stem cell transplant recipients. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2018 Jun 3;50(6):436–42.

- Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/23744235.2017.1420221>
21. Santos KB, Hallack Neto AE, Silva GA, Atalla A, Abreu MM, Ribeiro LC. Infection profile of patients undergoing autologous bone marrow transplantation in a Brazilian institution. *Sao Paulo Med J* [Internet]. 2012;130(1):10–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802012000100003&lng=en&tlng=en
 22. Çelebi H, Akan H, Akçağlayan E, Üstün C, Arat M. Febrile neutropenia in allogeneic and autologous peripheral blood stem cell transplantation and conventional chemotherapy for malignancies. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2000 Jul 1;26(2):211–4. Available from: <https://www.nature.com/articles/1702503>
 23. Gil L, Styczynski J, Komarnicki M. Infectious Complication in 314 Patients after High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors Analysis and Outcome. *Infection* [Internet]. 2007 Dec 9;35(6):421–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s15010-007-6350-2>
 24. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2005 Apr 1;40(Supplement_4):S240–5. Available from: http://academic.oup.com/cid/article/40/Supplement_4/S240/437116/Infections-in-Patients-with-Febrile-Neutropenia
 25. de la Rubia J, Montesinos P, Martino R, Jarque I, Rovira M, Vázquez L, et al. Imipenem/Cilastatin with or without Glycopeptide as Initial Antibiotic Therapy for Recipients of Autologous Stem Cell Transplantation: Results of a Spanish Multicenter Study. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2009 Apr;15(4):512–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879108011373>
 26. Kern W V., Roth JA, Bertz H, Götting T, Dettenkofer M, Widmer AF, et al. Contribution of specific pathogens to bloodstream infection mortality in neutropenic patients with hematologic malignancies: Results from a multicentric surveillance cohort study. *Transpl Infect Dis* [Internet]. 2019 Dec;21(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.13186>
 27. Fevzi ALTUNTAfi1, Orhan YILDIZ2, Bülent ESER1, Emine ALP2, <small SARI1, Mustafa ÇET<N1, Bülent SÜMERKAN3 AÜ. Microbiologically documented infections following peripheral blood stem cell transplantation: single center experience. *Turk J Haematol*. 2005;3(22):133–45.
 28. Puerta-Alcalde P, Cardozo C, Suárez-Lledó M, Rodríguez-Núñez O, Morata L, Fehér C, et al. Current time-to-positivity of blood cultures in febrile neutropenia: a tool to be used in stewardship de-escalation strategies. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019 Apr;25(4):447–53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X18305445>
 29. Haeusler GM, De Abreu Lourenco R, Clark H, Thursky KA, Slavin MA, Babl FE, et al. Diagnostic Yield of Initial and Consecutive Blood Cultures in Children With Cancer and Febrile Neutropenia. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2021 Mar 26;10(2):125–30. Available from: <https://academic.oup.com/jpids/article/10/2/125/5817770>
 30. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of glycopeptides as part of initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2005 Jul;5(7):431–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147330990570164X>
 31. Koya R, Andersen J, Fernandez H, Goodman M, Spector N, Smith R, et al. Analysis of the value of empiric vancomycin administration in febrile neutropenia occurring after

- autologous peripheral blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 1998 May 1;21(9):923–6. Available from: <https://www.nature.com/articles/1701201>
32. Alshukairi A, Alserehi H, El-Saed A, Kelta M, Rehman JU, Khan FA, et al. A de-escalation protocol for febrile neutropenia cases and its impact on carbapenem resistance: A retrospective, quasi-experimental single-center study. *J Infect Public Health* [Internet]. 2016 Jul;9(4):443–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876034115002063>
 33. Kirk A, Pierce J, Doll M, Lee K, Pakyz A, Kim J, et al. Effect of carbapenem restriction on prescribing trends for immunocompromised wards at an academic medical center. *Am J Infect Control* [Internet]. 2019 Aug;47(8):1035–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0196655319300033>
 34. Ko J-H, Kim S-H, Kang C-I, Cho SY, Lee NY, Chung DR, et al. Evaluation of a Carbapenem-Saving Strategy Using Empirical Combination Regimen of Piperacillin-Tazobactam and Amikacin in Hemato-Oncology Patients. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2019;34(2). Available from: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2019.34.e17>
 35. Modi D, Jang H, Kim S, Surapaneni M, Sankar K, Deol A, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in autologous hematopoietic stem cell transplant recipients. *Support Care Cancer* [Internet]. 2017 Aug 2;25(8):2593–601. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00520-017-3670-3>
 36. Maakaron JE, Liscynesky C, Boghdadly Z El, Huang Y, Agyeman A, Brammer J, et al. Fluoroquinolone Prophylaxis in Autologous Stem Cell Transplantation: Worthy of a Second Look. *Biol Blood Marrow Transplant* [Internet]. 2020 Aug;26(8):e198–201. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1083879120302123>
 37. Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence* [Internet]. 2016 Apr 2;7(3):280–97.