

**PROTOCOLO DE MANEJO DE NEUTROPENIA FEBRIL
M-APT-QT-PT-014 VI 01-03-2022**

1. OBJETIVO

Definir las acciones para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos con neutropenia febril postquimioterapia de alto riesgo.

2. RESPONSABLE

Especialista en Oncología

3. RECURSOS

3.1. Personal

- Enfermera jefe de Quimioterapia
- Auxiliar de enfermería de Quimioterapia
- Químico farmacéutico de Quimioterapia
- Médico de soporte oncológico
- oncólogo

3.2. Insumos y Dispositivos médicos

- Equipo de bomba de infusión
- Yelco
- Gasas
- Guantes estériles
- Guantes de manejo
- Agujas sure cam
- Jeringas
- Agujas hipodérmicas
- Solución de limpieza (jabón quirúrgico y dermocidal)
- Opsite
- Buretrol
- Tapón clave .
- Pañines de clorhexidina
- Venda adhesiva .
- Humidificadores de oxígeno
- Canulas nasales para oxígeno .
- Lanceta para glucometría

3.3. Equipos biomédicos

- Bomba de infusión
- Cama hospitalaria
- Silla reclinomatic
- Pulsoxímetro
- Termómetro
- Monitor de signos vitales
- Fonendoscopio
- Glucómetro
- Balas de oxígeno
- Tensiómetro
- Carro de paro: desfibrilador y succionador



PROTOCOLO DE MANEJO DE NEUTROPENIA FEBRIL M-APT-QT-PT-014 VI 01-03-2022

3.4. Medicamentos

Levofloxacin
Posaconazol Fluconazol
TMP-sulfa
Aciclovir
Ivermectina

4. ALCANCE

Pacientes mayores de 18 años con cáncer en tratamiento con quimioterapia que desarrollen neutropenia febril catalogada como de alto riesgo y requieran tratamiento intrahospitalario

5. ENFOQUE DIFERENCIAL

La aplicación de este procedimiento a todos los pacientes se realiza sin ningún tipo de discriminación, marginación, invisibilización y violencia, permitiendo la inclusión de la población vulnerable con discapacidad múltiple, trastornos médicos subyacentes, ciclo de vida (adulto y vejez), inclusión étnica (afrodescendiente, indígena, Rron, Gitano), Orientación sexual e identidad de género (hombre, mujer y población LGTBI), Población rural y urbana, Migrantes, nivel educativo y víctimas de conflicto armado. Las particularidades se abordan en el protocolo de atención con enfoque diferencial de CECIMIN.

6. GENERALIDADES

6.1. JUSTIFICACIÓN

Las infecciones en pacientes con cáncer son una causa frecuente de morbilidad y mortalidad. Este incremento del riesgo de infección es consecuencia tanto de la enfermedad como del tratamiento, siendo la neutropenia el principal factor de riesgo para el desarrollo de infecciones en pacientes con cáncer que reciben tratamiento con quimioterapia.

El beneficio del tratamiento antibiótico empírico ha sido demostrado en diversos ensayos clínicos y esto ha derivado en una disminución de la mortalidad. Se hace necesario por tanto utilizar las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, que permitan reafirmar el abordaje integral de los pacientes, a la vez que se tenga impacto positivo sobre el uso más racional y costo-efectivo de las herramientas del laboratorio y de los antimicrobianos en la institución

6.2. METODOLOGÍA

La metodología para el desarrollo de este protocolo está basado en la revisión bibliográfica realizada por los médicos del servicio,

6.3. DEFINICIONES

Neutropenia febril: Paciente con *temperatura oral de 38°C* sostenida durante una hora o una sola toma de $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$. y con recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 500/ μl o menor

PROTOCOLO DE MANEJO DE NEUTROPENIA FEBRIL M-APT-QT-PT-014 VI 01-03-2022

de 1.000 que en las próximas 48 horas tiendan a disminuir por debajo de 500. Según la Organización Mundial de la Salud, se clasifica en leve: entre 1.000 y 500 neutrófilos/ μ l; moderada entre 499 y 100; grave o profunda cuando el RAN es menor de 99 neutrófilos/ μ l.

Quimioterapia de alta intensidad: (ESTE TIPO DE QUIMIOTERAPIA NO SE REALIZA EN CECIMIN). Los siguientes esquemas de quimioterapia se definen como esquemas de alta intensidad, es decir aquellos que generan neutropenia prolongada y son altamente ablativos:

- HiperCVAD: ciclofosfamida, metotrexato, citarabina, dexametasona, doxorubicina y vincristina
- FRALE 93: L aspaginasa, ciclofosfamida, metotrexato, citarabina, dexametasona, doxorubicina y vincristina
- IDA Flag: idarrubicina, fludarabina, dexametasona
- 7+3: idarrubicina, citarabina
- GRALL 2003
- High DAC: citarabina

6.2.ASPECTOS CLÍNICOS

DEFINICIÓN DE LA CONDICIÓN DE SALUD

La **Neutropenia febril de alto riesgo postquimioterapia** es aquella neutropenia grave, o profunda, con RAN menor de 100/ μ l y que se prevé será de larga duración, esto es mayor de siete días de duración (14) y/o con signos de alarma como hipotensión, neumonía, dolor abdominal de inicio reciente o cambios neurológicos y comorbilidades médicas significativas que incluyen cáncer no controlado, EPOC, pobre estado funcional o edad avanzada.

La neutropenia febril postquimioterapia se clasifica en bajo y alto riesgo, el puntaje MASCC es una manera objetiva de clasificar el riesgo de infección y es el puntaje desarrollado por Multinational Association for Supportive Care in Cancer, conocido en la literatura como el puntaje MASCC. Según los criterios que reúna el paciente que incluyen edad, historia clínica, procedencia ambulatoria o de hospitalización, signos clínicos agudos, co-morbilidades y severidad de la fiebre y de la neutropenia que son evaluados como carga de la enfermedad, se asigna un puntaje y si la suma de los puntajes de los criterios positivos es <21 , se considera como paciente con neutropenia febril de alto riesgo. Este puntaje además define si el paciente procede de la comunidad cuál paciente se debe hospitalizar y el uso inmediato de antibióticos por vía endovenosa, ver tabla 1.

Tabla 1. Puntaje de riesgo de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer Risk-Indice Score (MASCC-Score)

Característica	Puntaje
Carga de la neutropenia febril asintomática o con síntomas leves ^a	5
Tensión arterial $>$ de 90 mm Hg	5
Sin antecedente de EPOC ^b	4
Tumor sólido o neoplasia hematológica sin antecedente de infección	4

**PROTOCOLO DE MANEJO DE NEUTROPENIA FEBRIL
M-APT-QT-PT-014 VI 01-03-2022**

micótica ^c	3
Deshidratación que no necesita reposición de líquidos endovenosos	3
Carga de la neutropenia febril con síntomas moderados ^a	3
Estado del paciente ambulatorio	2
Edad menor de 60 años	

Nota: el puntaje máximo es 29. Tomado de Freifeld et al., 2010. a. Carga de la neutropenia febril se refiere a la situación clínica general del paciente, influenciada por el episodio de neutropenia febril. Debe ser evaluada en la siguiente escala: no hay síntomas, o síntomas leves (puntuación de 5); síntomas graves o moribundo (puntuación de 0); síntomas moderados (puntuación de 3). Las puntuaciones de 3 y de 5 no son acumulativas. b. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica significa bronquitis crónica, enfisema pulmonar, disminución del volumen espiratorio forzado, la necesidad de terapia de oxígeno o esteroides, o bien, la de broncodilatadores que requieren tratamiento en la presentación del episodio de neutropenia febril. c. El antecedente de infección micótica significa infección por hongos demostrada o tratada empíricamente por sospecha de infección micótica.

PROFILAXIS PRIMARIAS

Indicadas en pacientes con quimioterapias de inducción de alta intensidad para Leucemia Mieloide Aguda y Síndrome mielodisplásico

Las profilaxis primarias están indicadas en pacientes con quimioterapias de inducción de alta intensidad para Leucemia mieloide aguda Sd mielodisplásico y en Trasplante alogénico de médula ósea, donde han demostrado disminución de episodios de neutropenia febril, infecciones documentadas por Gram positivos y Gram negativos y disminución de mortalidad atribuible en infección. Adicionalmente la profilaxis antifúngica con posaconazol disminuye la incidencia de infección fúngica invasiva.

Se debe empezar con la quimioterapia y continuar hasta la resolución de la neutropenia o el inicio de tratamiento antibacteriano para neutropenia febril.

Profilaxis	Medicamento y dosificación	Duración
Antibacteriano	Levofloxacina 500 mg/VO/día	Se debe empezar con la quimioterapia y continuarla hasta la resolución de la neutropenia o el inicio de tratamiento antibacteriano para neutropenia febril (AI)
Antimicótica	Posaconazol 200 mg /VO/ 8h	Se debe empezar luego de 24 horas de finalizada la quimioterapia y continuarla hasta la resolución de la neutropenia ó hasta cuando se requiera otro antifúngico por sospecha de IFI (AI)
	Fluconazol 400 mg/VO/día	Pacientes con QM de inducción o de rescate que no sea de alta intensidad

**PROTOCOLO DE MANEJO DE NEUTROPENIA FEBRIL
M-APT-QT-PT-014 VI 01-03-2022**

		(CI)
<i>P. jirovecci</i>	TMP-sulfa tab 160/800mg/VO/tres veces por semana	Se recomienda su uso para pacientes con uso de quimioterapia que cause linfopenia marcada (AI)
Antiviral	Aciclovir 400 mg/VO/8h	Para pacientes con IgG VHS (+), Se debe empezar con la quimioterapia y continuarla hasta la resolución de la Neutropenia o de la mucositis, lo que ocurra primero (AI)
Antiparasitario	Ivermectina 1 gota/ VO/kg/día	Administrar en D1 y D2 de inicio de QM y repetir dosis al D15

INVESTIGACIÓN DIAGNÓSTICA

Realización de paraclínicos previo al inicio de quimioterapia de inducción o consolidación:

- Cultivo de hisopado rectal.
- Galactomanano dos veces semanal para pacientes con trasplante alogénico de médula ósea, QM inducción de LMA y Sd mielodisplásico (AII), que no reciban profilaxis primaria con posaconazol y que permanezcan con neutropenia febril prolongada por más de 7 días.

Estudio del paciente con neutropenia febril postquimioterapia:

- Solicitar CH, creatinina, BUN, AST, ALT, bilirrubinas (AIII)
- 2 set de hemocultivos (en total 40cc repartidos en 4 frascos, tomados de CVC y periféricos, claramente identificados (AIII) . En caso de que el paciente sea usuario de catéter venoso central, debe tomarse un hemocultivo a través de la luz del catéter y debe marcarse el frasco con el origen anatómico de la muestra (AII)
- Rx tórax solo si hay síntomas respiratorios (AIII)
- No se recomienda el uso de marcadores de inflamación como PCR y procalcitonina pues el rendimiento es incierto en pacientes con neutropenia febril.
- Otras muestras de acuerdo a síntomas (AIII).
 - Diarrea: coprocultivo y toxina Clostridium.
 - Urocultivo: si hay síntomas urinarios, si es usuario de sonda vesical ó si tiene parcial de orina alterado.
 - Biopsias de piel.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Uso de antimicrobianos endovenosos en pacientes con neutropenia febril posquimioterapia

El siguiente manejo es dado en hospitalización. No está al alcance de CECIMIN.

Para el tratamiento antibiótico empírico de la neutropenia febril, la monoterapia con cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem o meropenem es tan efectiva como la combinación de betalactámicos con aminoglucósidos o con glucopéptidos (A I).

Se preferirá el uso de Piperacilina/tazobactam en pacientes con neutropenia febril que cursen

**PROTOCOLO DE MANEJO DE NEUTROPENIA FEBRIL
M-APT-QT-PT-014 VI 01-03-2022**

con síntomas gastrointestinales, por la necesidad de cubrir anaerobios y *Enterococcus spp.* (CIII)).

No se recomienda la combinación de betalactámico más aminoglucósido porque es más nefrotóxica y ototóxica

No se recomienda el uso de glucopéptido al inicio de la fiebre ni fiebre persistente en paciente estable en ausencia de factores de riesgo para infección por SAMR(AI)

El uso empírico de glucopéptidos en pacientes con neutropenia febril posQM no está indicado de manera sistemática en todos los pacientes (AI)

Se recomienda el inicio empírico de glucopéptido en caso de que el paciente tenga una o varias de las siguientes condiciones :

1. Paciente con inestabilidad hemodinámica: choque séptico
2. Hemocultivos positivos para cocos gram positivos, mientras se espera la tipificación del germen
3. Sospecha clínica de infección asociada a catéter (tunelitis, signos infecciosos en sitio de inserción del catéter)
4. Infección de piel y tejidos blandos
5. Colonización o infección previa por *S aureus* *meticilinoresistente*, *Enterococcus resistente a vancomicina* ó *Streptococcus pneumoniae resistente a penicilina*
6. Mucositis severa en pacientes que recibe profilaxis antibiótica con quinolonas o que reciben manejo empírico con ceftazidime

Si después de 48-72h de inicio de glucopéptido no se documenta microbiológicamente infección por gérmenes gram positivos, el glucopéptido deberá ser suspendido (All).

En caso de que el paciente curse con falla renal o en alto riesgo de padecerla, la vancomicina podrá ser reemplazada por daptomicina o linezolid. En caso de que el paciente curse con bacteriemia asociada a catéter ó infección del torrente sanguíneo por cocos gram positivos resistentes a oxacilina, no se recomienda el uso de linezolid.

La duración del tratamiento antibiótico empírico en pacientes con neutropenia febril está determinado por el foco identificado, como se resume en la siguiente tabla:

Tipo infección	Duración tratamiento AB
ITS	10- 14 días dependiendo del germen
Neumonía	7 días. Puede ampliarse a 14 días de acuerdo al germen
Piel y tej blandos	14 días, especialmente si hay bacteriemia asociada por Gram (+)
Úlceras orales: Herpes o Candida	7 días Herpes. Candida 10 días
Sin foco definido	<u>ECIL 4</u> : retirar luego de 48h afebril en paciente estable a pesar de RAN<500 En caso de que el paciente presente nuevamente fiebre, se reiniciará Ab previo

Manejo del paciente oncológico postquimioterapia con neutropenia febril sin resolución de la fiebre luego de 72 horas del inicio del tratamiento antibiótico

Se recomienda dejar el mismo esquema antibiótico en pacientes con NF sin deterioro clínico

PROTOCOLO DE MANEJO DE NEUTROPENIA FEBRIL M-APT-QT-PT-014 VI 01-03-2022

al tercer día de seguimiento (72 horas). La defervescencia puede tardar hasta 5 días.

Se recomienda *cambiar el esquema antibiótico* en pacientes con NF con deterioro clínico (cambio en características de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sintomatología o estado general insatisfactorio en la valoración clínica), al tercer día de seguimiento (72 horas) y adicionar antimicótico

Si luego del quinto día de inicio el esquema antibiótico el paciente persiste febril, se recomienda:

- Tomar dos sets de hemocultivos nuevamente.

- Solicitar otras pruebas diagnósticas dependiendo de los nuevos hallazgos clínicos.

- Si presenta diarrea buscar la toxina para *Clostridium difficile*, no obstante, otros estudios dirigidos a la búsqueda de parásitos o sangre oculta en heces, no son útiles en el paciente hospitalizado. El tratamiento para colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile* en pacientes con dolor abdominal tipo retortijón y diarrea se puede hacer con metronidazol endovenoso u oral o vancomicina oral.

- La realización de TAC abdominal puede ser útil en pacientes con recrudescencia de la neutropenia y dolor abdominal para confirmar o descartar, enterocolitis neutropénica

- Considerar la realización de TAC de tórax y de senos paranasales para búsqueda de infecciones micóticas invasoras (Ver pregunta de diagnóstico de infecciones micóticas invasoras).

- Tener en cuenta causas no infecciosas de fiebre persistente o recurrente como fiebre relacionada con medicamentos, tromboflebitis, reabsorción de sangre por causa de hematomas grandes y la misma enfermedad neoplásica.

- El uso de los biomarcadores inflamatorios no se recomienda, pues los resultados de los estudios han sido contradictorios.

PROFILAXIS SECUNDARIAS

Uso de profilaxis anti fúngicas secundarias

El objetivo de la profilaxis antifúngica secundaria es prevenir la recaída de una Infección micótica invasora (IMI) previa o de una nueva IMI, durante un nuevo período de riesgo, definido como un nuevo evento de neutropenia febril prolongada, generalmente inducido por quimioterapia o por un evento nuevo de inmunosupresión principalmente, después del trasplante alogénico de células madre. La opinión actual es que los pacientes que han tenido una IMI probable o comprobada durante el tratamiento previo intensivo (por ejemplo, la quimioterapia para la leucemia aguda) se benefician de la profilaxis antifúngica sistémica si se van a someter a una terapia más intensiva.

La profilaxis antifúngica secundaria se recomienda en IMI previas y totalmente resueltas más un nuevo episodio de neutropenia (generalmente inducida por quimioterapia) y en grave inmunosupresión (generalmente postrasplante). No se recomienda un medicamento específico, la elección se debe hacer sobre el patógeno causal o de la IMI previa y la respuesta al antifúngico durante este episodio.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones de la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en



**PROTOCOLO DE MANEJO DE NEUTROPENIA FEBRIL
M-APT-QT-PT-014 VI 01-03-2022**

el paciente oncológico mayor de 15 años con neutropenia febril postquimioterapia de alto riesgo. Bogotá: INC, 2013. Disponible en: [http://www.cancer.gov.co/images/pdf/Guias/Guias%20de%20Practica%20Clinica/\(GPC\)-Completa-Neutropenia-Febril.pdf](http://www.cancer.gov.co/images/pdf/Guias/Guias%20de%20Practica%20Clinica/(GPC)-Completa-Neutropenia-Febril.pdf)

2. Rosales J, Duque JE, Abello V, Grajales M, Gómez M, Sossa C, et al. Consenso colombiano sobre el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos. Rev Colomb Cancerol. 2006;10:223-33.
3. Muñoz Maya OG, Rodelo Vélez AM, Carvajal JJ, González JM, Jaimes Barragán FA. Características clínicas y microbiológicas de los pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas. Iatreia. 2008;(S9):21.