

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las  
infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores  
de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo**

**2013**



**ALEJANDRO GAVIRIA URIBE**

Ministerio de Salud y de la Protección Social

**RAÚL HERNANDO MURILLO MORENO**

Director general

Instituto Nacional de Cancerología E.S.E

**CAROLINA WIESNER CEBALLOS**

Subdirectora general de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica,  
Promoción y Prevención, Instituto Nacional de Cancerología E.S.E

**JESÚS ANTONIO ACOSTA PEÑALOSA**

Subdirector General de Atención Médica y Docencia

Instituto Nacional de Cancerología E.S.E

**JUAN JOSÉ PÉREZ**

Subdirector General Administrativo y Financiero

Instituto Nacional de Cancerología E.S.E

## **GRUPO ELABORADOR**

Sonia Isabel Cuervo Maldonado<sup>1,2,3</sup>

Carlos Daniel Bermúdez<sup>3,4</sup>

Leonardo Enciso<sup>2,3,4</sup>

Julio César Gómez Rincón<sup>1,3</sup>

Surella Acosta<sup>5</sup>

Juan Sebastián Castillo<sup>3,6</sup>

Ricardo Sánchez<sup>2,3,6</sup>

Mónica Ballesteros<sup>6</sup>

Giancarlo Buitrago<sup>6</sup>

Óscar Gamboa<sup>3,6</sup>

Daniel Anzola<sup>6</sup>

Jorge Augusto Díaz<sup>3,7</sup>

Pilar Rivas Pinedo<sup>2,3</sup>

Ruth Quevedo<sup>8</sup>

Claudia Patricia Arroyo<sup>9</sup>

## **Comité de revisores nacionales**

Jorge Alberto Cortés Luna<sup>2</sup>

Sandra Milena Gualtero Trujillo<sup>10</sup>

Claudia Pilar Botero<sup>11</sup>

Freddy Orlando Guevara Pulido<sup>2</sup>

Diego Andrés Bonilla<sup>2</sup>

Édgar Augusto Bernal García<sup>12</sup>

## **Comité de revisores internacionales**

Carlos A. Díaz Granados<sup>13</sup>

Ricardo M. Rabagliati Borie<sup>14</sup>

---

1. Grupo de Infectología. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia.

2. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia.

3. Grupo de Enfermedades Infecciosas en Cáncer y Alteraciones Hematológicas (GREICAH).

4. Grupo de Hematología. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia.

5. Grupo de Medicina Interna. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia.

6. Grupo de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia.

7. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia.

8. Grupo de Laboratorio Clínico. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia.

9. Grupo de Microbiología Hospital Universitario de San Ignacio.

10. Grupo de Infectología. Fundación Clínica Shaio.

11. Infectología. Clínica de La Presentación. SES Hospital de Caldas (Manizales).

12. Infectología. Clínica Carlos Ardila Lülle de Bucaramanga. Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Bucaramanga.

13. Médico internista – infectólogo. Emory University School of Medicine, Atlanta.

14. Hospital Clínico Universidad Católica. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

## Experto

Sandra Gualtero  
Edgar Augusto Bernal  
Carmen Rosales  
Patricia Reyes  
Andrés Mauricio Acevedo  
Guillermo Quintero  
Myriam Rodríguez  
Benjamín Ospino  
Juan Felipe Combariza  
Ernesto Martínez Buitrago  
Carlos Hernando Gómez  
Claudia Ibáñez  
Fabio Sierra Matamoros  
Omaira Roldán  
Angélica Knudson  
Jorge Alberto Cortés  
Rodrigo Pardo Turriago

## Ciudad

Bogotá  
Bucaramanga  
Bogotá  
Bogotá  
Bogotá  
Bogotá  
Bogotá  
Medellín  
Cali  
Bogotá  
Bogotá  
Bogotá  
Bogotá  
Bogotá  
Bogotá  
Bogotá  
Bogotá

2013 Grupo de Infectología  
2013 Grupo de Hematología  
2013 Grupo de Microbiología  
2013 Grupo de Medicina Interna  
Subdirección General de Atención Médica y Docencia

### **2013 Grupo de investigación Clínica**

Subdirección General de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica,  
Promoción y Prevención

### **Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.**

Avenida 1 # 9-85, Bogotá, Colombia

Página web: [www.cancer.gov.co](http://www.cancer.gov.co)

Fecha de publicación: Diciembre de 2014

Fecha de revisión: Noviembre de 2013

ISBN: 978-958-58832-2-2

Correos electrónicos: [guias@cancer.gov.co](mailto:guias@cancer.gov.co); [scuervo@cancer.gov.co](mailto:scuervo@cancer.gov.co); [sicuervom@unal.edu.co](mailto:sicuervom@unal.edu.co)

## Proceso de construcción de la guía: adaptación

La guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de pacientes oncológicos posquimioterapia mayores de 15 años con neutropenia febril de alto riesgo, publicada en el año 2013, será revisada en el año 2018 o con anterioridad, si la evidencia disponible lo amerita.

## Declaración de conflictos de interés

Los miembros de la Subdirección General de Investigaciones, Vigilancia Epidemiológica, Promoción y Prevención, la Subdirección General de Atención Médica y Docencia del Instituto Nacional de Cancerología y los participantes en el Consenso Nacional de Expertos no declararon conflictos de interés que pudieran afectar el resultado de las recomendaciones del presente documento.

## Derechos de autor y propiedad intelectual

El Instituto Nacional de Cancerología ha velado por la validez y transparencia de la información contenida en este documento; se espera que cualquier persona o institución que intente aplicar las recomendaciones considere el contexto específico, las circunstancias clínicas individuales de los pacientes y demás elementos en un juicio crítico para el entorno particular. Este documento ha sido desarrollado siguiendo un proceso de adaptación de guías de práctica clínica. Una parte de la información contenida ha sido modificada, traducida o adaptada de las fuentes originales, respetando los reconocimientos de autoría y procurando la mayor fidelidad. El presente documento no se podrá reproducir sin permiso escrito del Instituto Nacional de Cancerología.

## Financiación

El Instituto Nacional de Cancerología hizo la guía empleando recursos de inversión de la nación. El trabajo producido por el Instituto en relación con la adaptación y el consenso es editorialmente independiente de sus fuentes de financiamiento.

## Referencia de este documento

Se sugiere citar este documento así:

Instituto Nacional de Cancerología (INC). Recomendaciones de la guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en el paciente oncológico mayor de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. Bogotá: INC, 2013.





# Contenido

- 10 **Lista de siglas**
- 12 **Grupo elaborador**
- 13 **Introducción**
- 15 **Definiciones**
- 17 **Métodos**
- 18 **Recomendaciones de la guía**
- 18   ¿Qué pruebas específicas y qué cultivos se deben realizar en la valoración inicial para el diagnóstico de las infecciones bacterianas?
- 19   ¿Qué pruebas específicas y qué cultivos se deben realizar en la valoración inicial para el diagnóstico de las infecciones micóticas?
- 21   ¿Cuándo utilizar profilaxis antibiótica y con cuál antibiótico?
- 22   ¿Con cuál antibiótico iniciar el tratamiento antibiótico empírico?
- 23   ¿Por cuánto tiempo se debería administrar el tratamiento antibiótico empírico?
- 24   ¿Cuándo utilizar profilaxis antifúngica, y con cuál antimicótico?
- 26   ¿Cuál es la costo-efectividad del tratamiento antifúngico empírico vs. anticipado en el medio colombiano?
- 27 **Agradecimientos**
- 27 **Referencias**

## Lista de siglas

AB	Anfotericina B
ABCD	Anfotericina B dispersión coloidal
Acs	Anticuerpos
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Ags	Antígenos
AI	Aspergilosis invasora
AMB	Anfotericina B aerolizada
API	Aspergilosis pulmonar invasora
BG	1-3 $\beta$ D glucano
BLEE	Beta lactamasas de espectro extendido
CAS	Caspofungina
CI	Candidiasis invasora
CIM	Concentración inhibitoria mínima
DIV	Dispositivo intravascular
ECIL	European Cancer Infection Leucemia
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FDA	Federal Drug Administration
FCZ	Fluconazol
GDG	Grupo desarrollador de la guía
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Dell'Adulto
GM	Galactomanano
GPC	Guía de Práctica Clínica
Hyper CVAD	Ciclo impar (Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina, Dexametasona, Metotrexate y Citarabina Intratecal). Ciclo par (Metotrexate, Citarabina más Intratecales)
IACS	Infecciones asociadas al cuidado de la salud
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IFI	Infección fúngica invasora
IFIGC	Invasive Fungal Infection Cooperative Group
IL	Interleucina
IMI	Infección micótica invasora
INC	Instituto Nacional de Cancerología
ITS	Infección del torrente sanguíneo
ITZ	Itraconazol
KOH	Hidróxido de potasio
LA	Leucemia aguda
LBA	Lavado broncoalveolar
LCR	Líquido cefalorraquídeo

MA	Manano
MASCC	The National Association for Supportive Care in Cancer Risk-Index Score
MG	Media geométrica
MH	Malignidades hematológicas
MSG	Mycoses Study Group
PCR	Proteína C reactiva
QPAP	Quimioprofilaxis antifúngica primaria
RAN	Recuento absoluto de neutrófilos
RCP	Reacción en cadena de la polimerasa
SAMR	Staphylococcus aureus meticilinorresistente
SCN	Staphylococci coagulasa negativos
SEIFEM	Surveillance of Antifungal Combination Therapy In Hematologic Italian Centers: Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia
SMD	Síndrome mielodisplásico
TAC	Tomografía axial computarizada
TACAR	Tomografía axial computarizada de alta resolución
TAFA	Terapia antifúngica anticipada
TAFE	Terapia antifúngica empírica
TCMH	Trasplante de células hematopoyéticas
TMP/SMX	Trimetoprim/sulfametoazol
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VCZ	Voriconazol
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

## Grupo elaborador

Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo.

Sonia Isabel Cuervo Maldonado<sup>1,2,3</sup>, Carlos Daniel Bermúdez<sup>3,4</sup>, Leonardo Enciso<sup>2,3,4</sup>, Julio César Gómez Rincón<sup>1,3</sup>, Juan Sebastián Castillo<sup>3,6</sup>, Ricardo Sánchez<sup>2,3,6</sup>, Mónica Ballesteros<sup>6</sup>, Giancarlo Buitrago<sup>6</sup>, Óscar Gamboa<sup>3,6</sup>, Surella Acosta<sup>5</sup>, Daniel Anzola<sup>6</sup>, Pilar Rivas Pinedo<sup>2,3</sup>, Ruth Quevedo<sup>8</sup>, Claudia Patricia Arroyo<sup>9</sup>, Jorge Augusto Díaz<sup>3,7</sup>

- 
1. Grupo de Infectología. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia.
  2. Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia.
  3. Grupo de Enfermedades Infecciosas en Cáncer y Alteraciones Hematológicas (GREICAH).
  4. Grupo de Hematología. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia.
  5. Grupo de Medicina Interna. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia.
  6. Grupo de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia.
  7. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D. C., Colombia.
  8. Grupo de Laboratorio Clínico. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá D. C., Colombia.
  9. Grupo de Microbiología Hospital Universitario de San Ignacio.

## Introducción

Esta guía brinda los lineamientos generales sobre el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo.

El tratamiento actual de las neoplasias hematológicas —leucemias agudas en fase de inducción y pacientes con trasplante alogénico de células madre— busca mejorar la sobrevida mediante la aplicación de esquemas de quimioterapia intensificada, la cual produce una neutropenia más profunda y más duradera, que, a su vez, favorece el desarrollo de infecciones bacterianas y micóticas invasoras (1-3). La causa principal de muerte durante el ciclo de inducción es la complicación infecciosa; en particular, la infección micótica invasora (IMI), seguida de las infecciones bacterianas.

El tiempo promedio de recuperación de los neutrófilos oscila entre los 18 y los 22 días, independientemente de si incluyen dosis altas de metotrexate y citarabina; hasta el 45% de los pacientes suelen presentar fiebre de origen desconocido (4-6). En el contexto del Instituto Nacional de Cancerología (INC) en 2005 se atendieron 122778 consultas y se diagnosticaron 5958 casos nuevos de cáncer, de los cuales el 11% (660) correspondían a tumores hematolinfoides (7). A la fecha de la publicación de la presente guía no hay información publicada sobre el impacto de la neutropenia febril posquimioterapia en la mortalidad ni la morbilidad de este grupo de pacientes.

El objetivo de la presente guía de práctica clínica es generar recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos posquimioterapia mayores de 15 años con neutropenia febril de alto riesgo.

Con la construcción de las recomendaciones para el medio colombiano se espera que la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones infecciosas en los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo reafirmen el abordaje integral de los pacientes, y, a la vez, que se obtenga un impacto positivo sobre el uso más racional y costo-efectivo de las herramientas del laboratorio y de los antimicrobianos. Para alcanzar tal objetivo el INC, como ente asesor en temas oncológicos del Ministerio de la Protección Social, encargó el desarrollo de esta guía a un grupo multidisciplinario de profesionales.

Respecto a la delimitación del tipo de paciente a quien se pueden aplicar las recomendaciones de la literatura científica, y definido como el paciente oncológico mayor de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo, a continuación se presentan las 8 preguntas que se desarrollan en esta guía:

- ¿Cuál es la mejor estrategia para el diagnóstico de infecciones bacterianas?
- ¿Cuál es la mejor estrategia para el diagnóstico de infecciones micóticas?
- ¿Cuál es la mejor estrategia para la profilaxis antibiótica?
- ¿Cuál es la mejor estrategia para el tratamiento antibiótico empírico?
- ¿Cuál es la mejor estrategia para modificar el tratamiento antibiótico sin resolución de la <fiebre después de 72 horas del inicio del tratamiento antibiótico?
- ¿Cuál es la mejor estrategia para la profilaxis antimicótica en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo?

- ¿Cuál es la mejor estrategia para el tratamiento antimicótico (empírico vs. anticipado) en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo?
- ¿Cuál es la estrategia más costo-efectiva del tratamiento antimicótico (empírico vs. anticipado) en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo?

## Neutropenia febril y riesgo de infección

La disminución en la cantidad y en la funcionalidad del neutrófilo en los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia, unida a la pérdida de las barreras mucocutáneas (debido, a su vez, al efecto de la quimioterapia y al uso de dispositivos médicos utilizados para el tratamiento de las neoplasias hematológicas), favorece la presentación de infecciones bacterianas y micóticas (8).

La epidemiología de estas infecciones presenta cambios periódicos, por factores como la severidad y la duración de la neutropenia; la naturaleza y la intensidad de la terapia antineoplásica; los factores relacionados con el hospedero; la presión selectiva que sobre la flora microbiana normal ejerce el uso de antibióticos-antifúngicos profilácticos; la terapia antibiótica empírica; el uso de catéteres centrales y otros dispositivos médicos externos; factores ambientales y geográficos, y la duración de la estancia hospitalaria (9-16).

En el estudio SEIFEM-2004, realizado en una cohorte de 11802 pacientes con neo-

plasias hematológicas (y de los cuales 4185 eran pacientes con leucemia aguda, 3457, linfoma no Hodgkin y 1616, mieloma múltiple) en un periodo de 4 años se presentaron 538 episodios de infección fúngica invasora probable o demostrada (4,6%); de estos el 69% se presentó en pacientes con leucemia mieloide aguda. De los 538 episodios, 346 fueron causados por micelios; el *Aspergillus* fue el agente etiológico más común. Así mismo, se presentaron 192 casos de infección por levaduras, y de estos, a la vez, 175 fueron casos de candidemia. La tasa de mortalidad global fue del 2% (209/11802) y la mortalidad atribuible a IMI fue del 39% (209/538). Esta mortalidad varió de acuerdo con el agente etiológico implicado, y llegó a ser del 64% para infecciones por zigomicetos, y del 40% para infecciones por *Aspergillus*. La tasa de mortalidad atribuible a candidemia fue del 33% (17). A pesar de que actualmente se dispone en el laboratorio clínico de herramientas para el diagnóstico de la IMI, las tasas de mortalidad atribuibles siguen siendo altas (18,19).

## Infecciones bacterianas

En América Latina la información microbiológica en pacientes con neutropenia febril es limitada. Los microorganismos identificados más a menudo durante los episodios de neutropenia febril posquimioterapia en pacientes con MH se resumen en la tabla 1<sup>10</sup> (20,21).

24. Quevedo, R., Rodríguez, E. Comunicación verbal del laboratorio de microbiología en el Instituto Nacional de Cancerología (2010).

Tabla 1. Microbiología de los episodios de neutropenia febril en el INC1

Cocos Gram positivos	Bacilos Gram negativos
<i>Staphylococcus coagulasa</i> negativos.	<i>Escherichia coli</i> (8% BLEE).
<i>Staphylococcus aureus</i> (25% meticilinoresistentes).	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (34% BLEE).
<i>Enterococcus spp.</i> (<2% vancomicinaresistente).	<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S. viridans</i> y <i>S. pyogenes</i> (<2% de cada uno).	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<10% de todos los bacilos Gram negativos; 50% multirresistentes).
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> .

BLEE: Beta lactamasa de espectro extendido.

## Infecciones micóticas

En el INC los aislamientos de hongos corresponden al 5% de todos los aislamientos microbiológicos, de los cuales *Candida spp.* representa el 95%, y los mohos (particularmente, *Aspergillus spp.*) representan el 5%. La tasa global de mortalidad por candidemia es del 52% (22), mientras que la mortalidad global relacionada con especies diferentes de *Candida* fue del 60% (23, 24). También se han realizado estudios observacionales sobre la utilidad de las pruebas inmunológicas en suero para la detección de *Aspergillus* y de *Candida* (25, 26).

## Definiciones

### Fiebre

Se la define como la temperatura oral de 38°C sostenida durante una hora o una sola toma  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ . Medir la temperatura axilar no se recomienda, porque no representa la temperatura del core corporal. La temperatura rectal y el tacto rectal están contraindicados en pacientes neutropénicos, para prevenir la colonización por organismos del intestino alrededor de la mucosa anal y de los tejidos blandos.

## Neutropenia

Se la define como el recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $<500/\mu\text{l}$  o  $<1000$  que en las siguientes 48 horas tiendan a disminuir por debajo de 500; según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se clasifica como leve entre 1000 y 500 neutrófilos/ $\mu\text{l}$ ; como moderada, entre 499 y 100, y como grave o profunda, cuando el RAN es  $<99$  neutrófilos/ $\mu\text{l}$ .

*Neutropenia funcional:* Se refiere a pacientes en quienes la neoplasia hematológica (por ejemplo, la leucemia mieloide) produce un defecto cualitativo de los neutrófilos circulantes, verbigracia, por la alteración de la fagocitosis, y, por lo tanto, de la muerte de los patógenos. A estos pacientes también se los debe considerar como de alto riesgo para presentar infección, pese a tener un recuento absoluto de neutrófilos normal (27).

*Neutropenia febril de alto riesgo posquimioterapia:* Es aquella neutropenia grave o profunda con RAN  $<100/\mu\text{l}$ , y de la cual se prevé que será de larga duración; esto es, de más de 7 días de duración (14) 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.

- Los pacientes con alto riesgo para neutropenia febril: trasplante alogénico de médula ósea, leucemia linfoide y mielóide agudas en inducción, tratamiento con alentuzumab, enfermedad injerto contra huésped con altas dosis de esteroides, neutropenia profunda de más de siete días y neutropenia funcional (27).
- La neutropenia febril posquimioterapia se clasifica en bajo y alto riesgo. El puntaje MASCC, desarrollado por Multinational National Association for Supportive Care in Cancer, es una manera objetiva de clasificar

el riesgo de la neutropenia. El MASCC score, como se lo llama en la literatura, se basa en una serie de criterios: edad, historia clínica, lugar de procedencia ambulatoria o de hospitalización, signos clínicos agudos, comorbilidades y severidad de la fiebre y de la neutropenia; cada uno de ellos tiene un puntaje específico. Según los criterios que reúna el paciente, y de acuerdo con la sumatoria de los criterios positivos se puede definir: la gravedad de la neutropenia, el sitio para el tratamiento y la vía de administración del tratamiento antibiótico. Si la suma de los criterios positivos es <21 se considera al paciente con neutropenia febril de alto riesgo, la cual requiere manejo en el hospital y el uso inmediato de antibióticos por vía endovenosa (9) (tabla 2).

Tabla 2. Puntaje de riesgo de la Multinational Association of Supportive Care in Cancer Risk-Indices Score (MASCC-Score)

Característica	Puntaje
Carga de la neutropenia febril asintomática o con síntomas leves <sup>a</sup> .	5
Tensión arterial >90 mm Hg.	5
Sin antecedente de EPOC <sup>b</sup> .	4
Tumor sólido o neoplasia hematológica sin antecedente de infección micótica <sup>c</sup> .	4
Deshidratación que no necesita reposición de líquidos endovenosos.	3
Carga de la neutropenia febril con síntomas moderados <sup>a</sup> .	3
Estado del paciente ambulatorio.	3
Edad <60 años.	2

Nota: el puntaje máximo es 29. Tomado de Freifeld et al. (27).

- Carga de la neutropenia febril se refiere a la situación clínica general del paciente, influenciada por el episodio de neutropenia febril. Debe ser evaluado en la siguiente escala: no hay síntomas o hay síntomas leves (puntuación de 5), síntomas graves o moribundos (puntuación de 0), síntomas moderados (puntuación de 3). Las puntuaciones de 3 y 5 no son acumulativas.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica significa bronquitis crónica, enfisema pulmonar, disminución del volumen respiratorio forzado, la necesidad de terapia de oxígeno, o esteroides o broncodilatadores que requieren tratamiento en la presentación del episodio de neutropenia febril.



- El antecedente de infección micótica significa infección por hongos demostrada o tratada empíricamente por sospecha de infección micótica.

## Métodos

Para la elaboración de la presente guía se emplearon los procedimientos de adaptación descritos por la colaboración ADAPTE (28) y la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (29).

Los lectores interesados en revisar la metodología ADAPTE utilizada para el desarrollo de esta guía la pueden revisar en el portal de Internet [www.cancergov.co](http://www.cancergov.co); adicionalmente, se realizó un consenso de expertos y se hizo una búsqueda de información de fuentes primarias para dar respuesta a las preguntas 3, 4, 5 y 7. Además, teniendo en cuenta que se seleccionaron tres guías para adaptar, y que cada una de ellas utiliza diferentes niveles de evidencia y grados de recomendación, se construyó un sistema de calificación, el cual se resume en la tabla 3.

Tabla 3. Niveles de evidencia y grados de recomendación

Instituto Nacional de Cancerología (INC)	
Nivel de evidencia	
I	Evidencia de al menos un ensayo clínico con asignación aleatoria de buena calidad.
II	Evidencia de al menos: un ensayo clínico sin asignación aleatoria y bien diseñado; un estudio analítico de cohortes o casos y controles (preferiblemente, más de un centro); estudios de series de tiempo múltiples, o resultados importantes de experimentos no controlados.
III	Evidencia procedente de la opinión de autores en el tema, basada en la experiencia, en estudios descriptivos o en reportes de comités de expertos.
Grado de recomendación	
A	Fuerte evidencia de eficacia y de beneficio clínico, o no utilidad y ausencia de seguridad (eventos adversos): ello genera una fuerte recomendación, o bien, desaprobación en la práctica clínica.
	(Por ejemplo, al menos un ensayo controlado de asignación aleatoria como parte de un cuerpo de literatura de buena calidad general, y la coherencia frente a la recomendación específica). El contexto de implementación debe ser apropiado a la recomendación.
B	Evidencia moderada de eficacia y de beneficio clínico, o no utilidad y ausencia de seguridad (eventos adversos): ello genera una recomendación, o bien, desaprobación en la práctica clínica, con moderada incertidumbre.
	(Por ejemplo, disponibilidad de estudios clínicos sin asignación aleatoria sobre la recomendación específica).
C	Evidencia insuficiente sobre la eficacia y el beneficio clínico, que no sobrepasa los potenciales eventos adversos. Indica la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables. También incluye recomendaciones que se estimen extremadamente inapropiadas en el contexto del país.

El grado de fortaleza de cada recomendación en el texto fue recalificado por el grupo desarrollador de acuerdo con criterios de pertinencia y de balance riesgo-beneficio de la recomendación y la implementación.

## Recomendaciones de la guía para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo

Para aplicar las recomendaciones de esta guía se tendrá en cuenta exclusivamente a los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo, tal y como se define en los párrafos expuestos arriba; para pacientes de bajo riesgo se recomienda consultar otros documentos de referencia (27).

**¿Qué pruebas específicas y qué cultivos se deben realizar en la valoración inicial para el diagnóstico de las infecciones bacterianas?**

Los estudios básicos de laboratorio incluyen el cuadro hemático, el recuento diferencial de glóbulos blancos y el recuento de plaquetas; también, los estudios de química sanguínea: transaminasas, bilirrubinas, nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina (A III).

Para la búsqueda de agentes infecciosos se requiere la toma de por lo menos dos hemocultivos antes de iniciar terapia antibiótica, siguiendo las indicaciones del manual para la toma de muestras (anexo 7), aun si corresponde hacerlo en el servicio de urgencias. Los hemocultivos se pueden tomar de dos luces diferentes del dispositivo intravascular (DIV) central, de dos venas periféricas

diferentes en caso de que el paciente no tenga DIV central; o uno de una luz del DIV y uno periférico (A III).

Otras muestras clínicas (materia fecal, orina, líquido cefalorraquídeo, secreciones de la piel y de los tejidos blandos, y secreciones respiratorias) se deben enviar para cultivo dependiendo de los hallazgos clínicos individuales de los pacientes (A III).

La radiografía de tórax solo se debe realizar en aquellos pacientes que tienen síntomas respiratorios (A III).

El uso de marcadores séricos de la inflamación como la proteína C Reactiva (PCR), la procalcitonina, la IL-6 y la IL-8 han mostrado resultados inconsistentes en pacientes con neutropenia y cáncer. Los datos actuales no bastan a la hora de recomendar el uso rutinario de estas pruebas para guiar las decisiones sobre el uso de antimicrobianos.

En general, el abordaje clínico de un paciente con neutropenia febril de alto riesgo sigue las recomendaciones del método clínico, en las cuales la correcta elaboración de la historia clínica y la realización de un exhaustivo examen físico pueden guiar la búsqueda microbiológica en el laboratorio. La elaboración de la historia clínica debe hacer énfasis en la información relacionada con: el estadio de la neoplasia hematológica al momento del diagnóstico de la neutropenia febril; el ciclo de quimioterapia; el esquema de administración; el primer día del último ciclo de quimioterapia; los antecedentes de otros episodios de neutropenia febril; los hallazgos microbiológicos en los episodios previos de neutropenia; la utilización de antibióticos previos; la duración del tratamiento; los diagnósticos de patología infecciosa que se hayan

identificado de manera previa, y el antecedente de transfusiones, reacciones de hipersensibilidad a medicamentos o a las transfusiones, el uso de profilaxis antimicrobiana y las alergias a antimicrobianos. También es muy importante identificar otras comorbilidades que pueden ser relevantes para el uso de antimicrobianos y de otros medicamentos.

Como se anotó líneas arriba, y aunque en el examen físico pueden faltar los signos de inflamación, el examen físico debe ser completo y siempre se deben explorar: el estado de conciencia; la piel; las mucosas oral, nasal, genital y perianal; los sitios de inserción de dispositivos DIV; el bolsillo de los DIV implantados; los sitios de toma de las muestras de biopsia de médula; los lechos ungueales de pies y manos. Por supuesto, la auscultación pulmonar y la palpación abdominal son fundamentales para guiar la búsqueda por el laboratorio (27).

**¿Qué pruebas específicas y qué cultivos se deben realizar en la valoración inicial para el diagnóstico de las infecciones micóticas?**

#### *Sistemas de vigilancia epidemiológica*

El seguimiento regular y permanente de la información de los pacientes con IMI y los niveles de certeza del diagnóstico de la infección micótica se deben establecer de acuerdo con los criterios de Invasive Fungal Infection Cooperative Group IFICG- Mycoses Study Group MSG (B II).

#### *Manifestaciones clínicas*

En pacientes con características clínicas indicadoras de IMI se recomienda la búsqueda temprana y cuidadosa por el laboratorio de micología, para elaborar el diagnóstico de IMI, así como el empleo temprano de la terapia antifúngica sistémica (B II).

#### *Estudios de muestras clínicas*

Si hay sospecha clínica de IMI el aspirado de fluido que incluya lavado broncoalveolar (LBA) o biopsia (en los pacientes que pueden tolerar el procedimiento indicado) se debe obtener del sitio sospechoso de infección, para citología, histología, KOH y blanco de calcoflúor, junto al cultivo para hongo, independientemente del resultado de los hemocultivos.

El hallazgo microscópico o el crecimiento de una levadura o de un hongo filamentosos en el tejido o en el líquido normalmente estéril, incluyendo hemocultivos, justifica el inicio de la terapia antifúngica sistémica (B II).

Se recomienda la identificación de todo hongo filamentosos aislado. El significado clínico del uso de las pruebas de susceptibilidad antifúngica para los hongos filamentosos no se ha establecido, por lo cual el uso de dichas pruebas solo se recomienda en aquellos casos de IMI con sospecha la resistencia antifúngica (B II).

#### *Uso de pruebas indirectas para el diagnóstico de la candidiasis invasora (CI)*

Un hemocultivo negativo nunca excluye una IMI por *Candida*; en especial, si el paciente se encuentra sometido a profilaxis antimicótica. La sospecha clínica debería estimular la búsqueda de la CI mediante procedimientos diagnósticos invasores (B II).

La combinación en la detección de antígenos/anticuerpos es útil para el diagnóstico de candidiasis hepatoesplénica (B III).

#### *Puntos de corte recomendados para la interpretación clínica de la prueba de galactomanano (GM) en adultos*

El punto de corte de detección en suero recomendado por el fabricante de la prueba, es de 0,5 ng/ml (Platelia® *Aspergillus*).

El punto de corte de detección en LBA recomendado por el fabricante de la prueba es de 1,0 ng/ml (Platelia® *Aspergillus*) (C III).

El punto de corte de detección en LCR recomendado por el fabricante de la prueba es de 0,5 ng/ml (Platelia® *Aspergillus*) (C III).

No existe suficiente experiencia en el mundo en cuanto a la detección de GM en el líquido pleural, el esputo o la orina, para hacer alguna recomendación al respecto (C III).

#### *Recomendaciones como estrategia diagnóstica del uso de galactomanano en adultos*

El uso del GM como recurso para el diagnóstico precoz de aspergilosis invasora (AI), mediante el monitoreo sérico y de manera seriada, es un acercamiento diagnóstico factible en pacientes adultos con diagnóstico de leucemia que se encuentren sometidos a TCH o reciban quimioterapia intensiva (A II). Nota: Se puede utilizar también plasma (C III).

El monitoreo de GM en paciente hospitalizado se recomienda cada tercer o cuarto día (A II).

La persistencia de la antigenemia durante el curso de un tratamiento antimicótico tiene un pobre pronóstico, y requiere una reevaluación del manejo del paciente (B II).

El uso de la detección sérica de GM es una estrategia diagnóstica apropiada, en combinación con la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR), así como una evaluación clínica y microbiológica, para el diagnóstico precoz de AI. Una única muestra con un índice de GM=0,7 ng/ml, o dos muestras consecutivas con un índice =0,5 ng/ml, deberían ser consideradas para el diagnóstico y el inicio de terapia antifúngica (A II) (30).

En la actualidad la validación técnica y clínica y el rendimiento diagnóstico de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para uso en el diagnóstico de *Aspergillus* en sangre y otros fluidos corporales no permiten una recomendación para su empleo clínico.

#### *Recomendaciones para diagnóstico de criptococosis*

Se recomienda el uso de la detección del antígeno sérico para diagnóstico de criptococosis diseminada<sup>24</sup> (B II).

La detección del antígeno en LCR es útil para diagnóstico de meningitis por *Cryptococcus neoformans* (B II).

La detección del antígeno sérico es útil para el diagnóstico de criptococosis pulmonar (C III).

La medición de títulos antigénicos basales es de utilidad para el pronóstico de la criptococosis (C III).

El estudio de la cinética antigénica en suero o en LCR (determinación de títulos antigénicos) ayuda a evaluar la respuesta al tratamiento (C III).

#### *Recomendaciones para el uso de 1-3 β D glu- cano (BG)*

El ensayo de BG en plasma para el diagnóstico de IMI es recomendado en pacientes con MH de alto riesgo (neutropenia prolongada luego de quimioterapia de inducción/consolidación para leucemia aguda y TCH) (B II).

#### *Recomendaciones para el uso del diagnóstico radiológico*

Hallazgos clínicos compatibles con aspergilosis pulmonar invasora (API), con o

24. Estudios realizados en pacientes VIH positivos.

sin soporte de pruebas microbiológicas, e independientemente de los hallazgos de la radiografía de tórax simple, justifican TAC de tórax urgente, dada su utilidad para mostrar el signo de halo predictor de API (A II).

Cuando se sospecha una API se debe realizar una tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución, con cortes de 1 mm e intervalos regulares de 1 cm, o a través de lesiones sospechosas descubiertas previamente por TAC (A II).

En pacientes con sospecha clínica de API y anomalías en la TAC (el signo de halo, el signo de aire creciente o cavitación) compatible con IMI se debe iniciar terapia antifúngica (A II).

En pacientes con evidencia clínica o microbiológica de IMI no concluyente y hallazgos por TAC inicialmente, negativos o con nódulos cambiantes, no progresivos o inespecíficos, se debe repetir la TAC dentro de los siete días siguientes (A II).

Cuando se sospeche sinusitis se debería realizar inmediatamente TAC axial y coronal de los senos paranasales y de las estructuras circundantes (B II). Se deben seguir las indicaciones de TAC de senos paranasales para la investigación de IMI.

En tres de los más grandes estudios clínicos aleatorizados acerca de tratamiento antibiótico empírico las IMI fueron confirmadas en menos del 6% de los pacientes; las especies micóticas mayormente implicadas fueron *Candida* sp. y *Aspergillus* spp. (31). En el estudio de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) sobre CI la tasa de mortalidad asociada fue del 39% (32), mientras que la tasa de mortalidad asociada a la AI fue del 49,3% durante la quimioterapia, y del 86,7% en pacientes

con TCH (33). Tales datos pueden ser variables en el tiempo y de acuerdo con los diferentes centros que ofrecen servicios de oncohematología.

En los pacientes con MH se ha demostrado un cambio de CI hacia AI, y dentro de las CI hay un cambio de *C. albicans* a especies no *albicans*. Por consiguiente, la vigilancia epidemiológica activa sobre la recolección prospectiva y continua de la información para conocer la incidencia de las IMI debe ser obligatoria en los centros que ofrecen servicios oncohematológicos, pues dicha incidencia permite el conocimiento del riesgo para desarrollar IMI, su mejor alternativa de diagnóstico y su posible relación con el esquema de quimioterapia empleado (30).

### ¿Cuándo utilizar profilaxis antibiótica y con cuál antibiótico?

A pesar de que existen estudios internacionales con nivel de evidencia I para el uso de fluoroquinolonas (ciprofloxacina y levofloxacina) en pacientes con leucemia aguda y con trasplante alogénico de células hematopoyéticas y en la enfermedad injerto contra huésped, el panel de expertos nacionales estuvo de acuerdo en la recomendación de no efectuar profilaxis antibiótica con quinolonas (C I). Este argumento se sustenta en los datos locales y nacionales de resistencia de *E. coli* y de *Klebsiella pneumoniae* a las quinolonas.

Durante 2010 en el INC la resistencia de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* a ciprofloxacina fue del 20% y el 31%, respectivamente (véase nota a pie de página 6). Para 2009 los datos de la epidemiología general de Bogotá en servicios UCI/No UCI, de resistencia a ciprofloxacina de *E. coli* corresponden al 28,3% y el 22,5%, y para *K. pneumoniae*, al 17,7% y el 14,3%, respectivamente (34).

Información de varias ciudades del país (incluidos datos de Bogotá), tales como Medellín, Cali, Bucaramanga, Barranquilla, Pereira e Ibagué (34), muestra a *E. coli* con el 25% de resistencia a ciprofloxacina en servicios UCI/No UCI; ello, comparado con otro estudio realizado entre 2003 y 2005, en UCI de las mismas ciudades, excepto Ibagué, y en el cual la resistencia de *E. coli* a ciprofloxacina fue del 31% (35).

Por otro lado, dos experiencias clínicas de un grupo de hematólogos de Bogotá, en cohortes pequeñas de pacientes (uno con LMA y otro con TCMH), en quienes se utilizó levofloxacina como profilaxis antibiótica durante la fase de quimioterapia de condicionamiento, se observó una disminución en los días de hospitalización, en la presentación de fiebre, en el número de días de uso de antibióticos y de antimicóticos y en la mortalidad; sin embargo, no se informa el impacto sobre la resistencia antibiótica en estos centros hospitalarios, como tampoco si los mencionados desenlaces tuvieron significancia estadística (36-38).

En conclusión, para el medio colombiano, con una resistencia a ciprofloxacina >10%, no se recomienda el uso de fluoroquinolonas para profilaxis en pacientes con neutropenia de alto riesgo (C I). (Ver reporte de consenso)

#### *Prevención de neumonitis por Pneumocystis jirovecii*

Hughes (1987) demostró la alta efectividad de la profilaxis con TMP/SMX para prevenir la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes neutropénicos y no neutropénicos; por tal razón, en pacientes con alto riesgo para desarrollar neumonitis por *Pneumocystis jirovecii*, como en los pacientes con leucemia, se recomienda el uso de TMP-SFX (39).

#### *Factores de riesgo para infecciones por Pneumocystis jirovecii en pacientes con cáncer (39)*

- Tratamiento prolongado con corticosteroides (equivalentes a 20 mg de prednisona por más de 3 semanas.
- Quimioterapia intensa; particularmente, en neoplasias hematológicas o irradiación del mediastino.
- Linfopenia.
- Receptores de trasplante de órgano sólido durante los seis primeros meses después del trasplante.
- Trasplante alogénico de células hematopoyéticas durante los seis primeros meses después del trasplante, o que continúen con inmunosupresión.
- Leucemia linfoide aguda.

La dosis recomendada de TMP-SMX es de 160-800 mg lunes, miércoles y viernes, o de 80-400 todos los días; sin embargo, con el uso de esta última dosis se incrementa el riesgo de infecciones por *Candida*.

#### **¿Con cuál antibiótico iniciar el tratamiento antibiótico empírico?**

Para el tratamiento antibiótico empírico de la neutropenia febril la monoterapia con cefepime, piperacilina/tazobactam, imipenem/cilastatina o meropenem es tan efectiva como la combinación de betalactámicos con aminoglucósidos o con glucopéptidos (A I). Es decir, la asociación de un aminoglucósido y un betalactámico anti-*Pseudomonas aeruginosa* para el tratamiento antibiótico empírico inicial o para pacientes con fiebre persistente no es una práctica recomendada en el medio colombiano, debido a que ofrece riesgos importantes de nefrotoxicidad y ototoxicidad, sin beneficios relacionados con disminución de la mortalidad. El uso de de un antibiótico

beta-lactámico combinado con un amino-glucósido para el tratamiento de infecciones documentadas por *P. aeruginosa*, bacilos Gram negativos resistentes, pacientes con sepsis, choque séptico o con diagnóstico de neumonía es una recomendación CIII.

Debido a que cefoperazona/sulbactam es un betalactámico con actividad contra *Pseudomonas aeruginosa*, y a que hay tres estudios internacionales que utilizan este antibiótico, como una alternativa para el tratamiento de la neutropenia febril, se hizo la pregunta a los expertos nacionales sobre su uso para esta indicación. No hubo acuerdo para recomendar o desestimar el uso de cefoperazona/sulbactam como monoterapia para el tratamiento antibiótico empírico de la neutropenia febril. Es decir, en la presente guía no se emite recomendación a favor ni en contra del uso de cefoperazona/sulbactam como una alternativa de primera línea para el tratamiento empírico de la neutropenia febril de alto riesgo. Es necesario realizar estudios prospectivos que permitan aclarar tal duda terapéutica.

No se recomienda la asociación de un antibiótico glucopéptido y un betalactámico anti-*Pseudomonas aeruginosa* para el tratamiento antibiótico empírico inicial o para pacientes con fiebre persistente (AI). Acorde con la epidemiología local, si se identifican cocos Gram positivos resistentes (*S. aureus* meticilinoresistente, *S. pneumoniae* resistente a penicilina) en más del 10% de los eventos de neutropenia febril con identificación microbiológica se puede considerar el uso, de manera empírica, de glucopéptido. En caso de SAMR se podría considerar la adición temprana de vancomicina, linezolid o daptomicina. En caso de *Enterococcus* vancomicinaresistente (EVR) se podría considerar la

adición temprana de linezolid o daptomicina. Estas recomendaciones no cuentan aún con evidencia que las respalde (CIII).

### ¿Cuándo modificar el tratamiento antibiótico?

Se recomienda dejar el mismo esquema antibiótico en pacientes con neutropenia febril sin deterioro clínico al tercer día de seguimiento (72 horas) (A III).

Se recomienda cambiar el esquema antibiótico en pacientes de neutropenia febril con deterioro clínico (cambio en las características del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o en la sintomatología, o estado general insatisfactorio en la valoración clínica) al tercer día de seguimiento (72 horas) (A IIII), y adicionar antimicótico (C III).

### ¿Por cuánto tiempo se debería administrar el tratamiento antibiótico empírico?

- En la neutropenia febril sin foco clínico ni microbiológico identificado. Por años de experiencia, tradicionalmente, la duración del tratamiento antibiótico empírico en neutropenia febril sin foco identificado se basa en que el RAN sea >500 células/mm<sup>3</sup>, en por lo menos una cuantificación de neutrófilos, y en que dicho aumento sea sostenido. Tal observación ha probado ser efectiva y segura (40). Esta recomendación se basa en el argumento de que si bien los antibióticos se deben prescribir para el tratamiento de una probable infección oculta, es la recuperación de los neutrófilos lo que protege al paciente de la infección. Las variables que pueden afectar esta conducta terapéutica incluyen la duración esperada de la neutropenia y la rapidez y la confiabilidad de esa recuperación

hematológica. El uso profiláctico de factores estimulantes de granulocitos y el estado funcional de la médula ósea son determinantes de gran importancia de la recuperación hematológica, y también ayudan en la toma de la decisión para suspender de manera segura los antibióticos.

- En la neutropenia febril con infección clínica o microbiológicamente documentada. La duración del tratamiento antibiótico debe ajustarse al diagnóstico clínico y al microorganismo identificado, independientemente del tiempo en el cual el RAN sea  $>500$  cél/mm<sup>3</sup>; o sea, puede coincidir con la recuperación de la neutropenia o extenderse aun después de tener más de 500 cél/mm<sup>3</sup> (B III). En la mayoría de las infecciones del torrente sanguíneo, de la piel y de los tejidos blandos, y de neumonía, la duración del tratamiento antibiótico es de 10-14 días. En algunos eventos de neutropenia febril, el tratamiento antibiótico se debe extender hasta que la fiebre y la neutropenia se resuelvan. Cuando la neutropenia y la fiebre se resuelven es posible disminuir el espectro antibiótico a los microorganismos identificados como causantes del proceso infeccioso. Además, si el paciente acepta y tolera la vía oral es posible que el tratamiento se pueda completar con antibióticos orales.
- Neutropenia con fiebre de origen desconocido. La recomendación es continuar con el tratamiento antibiótico inicial hasta que el RAN sea  $>500$  cél/mm<sup>3</sup> (B II). En todo caso, siempre se debe procurar que se descarte la infección, cambiar el esquema antibiótico de acuerdo con los hallazgos clínicos o microbiológicos,

buscar a través de la TAC de tórax infección micótica invasora o adicionar antimicótico. Un número limitado de estudios ha demostrado que los pacientes con neutropenia y supresión persistente de la médula ósea tienen alto riesgo de fiebre recurrente y de sepsis (41,42). Por lo tanto, pacientes con mielosupresión profunda y persistente sin foco identificado deben permanecer con antibiótico hasta que no haya recuperación de la médula ósea. Algunos expertos recomiendan que en pacientes con fiebre de origen desconocido que permanezcan afebriles por 4-5 días se pueden cambiar los antibióticos empíricos a profilaxis con fluoroquinolona durante el tiempo que dure la neutropenia (43). El cambio de la administración del antibiótico de vía parenteral a vía oral en pacientes que persisten con neutropenia febril, combinado con un seguimiento clínico diario, puede ser una alternativa razonable para pacientes con hospitalización prolongada en espera de la recuperación de la médula ósea. Aunque dichas estrategias se llevan a cabo en algunos centros oncológicos, a la fecha no hay estudios clínicos publicados que respalden la eficacia ni la seguridad de tal conducta terapéutica.

#### ¿Cuándo utilizar profilaxis antifúngica, y con cuál antimicótico?

##### *Profilaxis antifúngica primaria*

La profilaxis antifúngica primaria no se recomienda en pacientes con trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TCH), debido al bajo riesgo de IMI en estos pacientes (B II).

La profilaxis antifúngica primaria se recomienda en TCH alogénico y en la fase de quimioterapia intensiva para la leucemia aguda, debi-



do al riesgo significativo de IMI en ambos grupos de pacientes, cuando la prevalencia de las IMI sea  $\geq 6\%$  (A I).

La profilaxis para CI está recomendada en pacientes con TCMH alogénico y con leucemia aguda en la fase de quimioterapia de inducción o de rescate. Fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, caspofungina y micafungina son alternativas aceptables, por ser medicamentos seguros y de poca toxicidad (A I). Se prefiere fluconazol, por su tolerabilidad, su efectividad y su seguridad.

La profilaxis para AI se recomienda en la fase de quimioterapia intensiva para LMA y síndrome mielodisplásico, con posaconazol (B I). Se recomienda hacer estudios en Colombia para determinar su costo-efectividad.

La profilaxis contra *Aspergillus* en la etapa pretrasplante alogénico o autólogo no ha demostrado beneficios (C III) en neutropenia grave que anticipen una duración mayor que dos semanas (C III), o en periodos de neutropenia prolongada previos al TCMH (C III). Se recomienda un antifúngico con acción contra mohos (CIII), lo cual dependería de la incidencia de cada centro oncológico.

No es posible recomendar la duración exacta de la profilaxis antifúngica primaria para todos los pacientes, debido a la naturaleza multifactorial de la inmunosupresión grave (C III).

#### *Profilaxis antifúngica secundaria*

Se recomienda en IMI previas y totalmente resueltas, en un episodio nuevo de neutropenia (generalmente, inducida por quimioterapia) y en grave inmunosupresión (generalmente, postrasplante) (B II).

**¿Cuál estrategia utilizar, entre tratamiento antifúngico empírico vs. anticipado?, ¿cuál antifúngico utilizar?**

En la actualidad, con la información disponible en el tema, persiste la controversia. El

consenso nacional de expertos no logró acuerdo sobre la preferencia de terapia antifúngica empírica (TAFE) o terapia antifúngica anticipada (TAFA), como estrategias para la adición de antifúngico en pacientes con neutropenia de alto riesgo en el país. (Ver reporte de consenso)

#### *Recomendaciones para TAFE*

Para el momento de la redacción de estas recomendaciones, la opinión de los expertos internacionales sobre la TAFE también se encuentra dividida. En la recomendación de IDSA 2010 (27) se anota que la TAFE y la investigación de IMI se deben considerar en pacientes con fiebre persistente o recurrente después de cuatro a siete días del uso de antibióticos de amplio espectro y en pacientes en quienes se espera que la neutropenia dure más de siete días (A I). De manera contraria, la TAFE, según la Sociedad Británica (44) no se recomienda con el mismo nivel de evidencia (A I), debido a que en episodios de neutropenia febril persistente con antibacterianos de amplio espectro no existe eficacia probada, lo cual puede hacer desaconsejable dicha estrategia terapéutica.

Para los pacientes que están recibiendo profilaxis antifúngica no hay datos suficientes a la hora de recomendar un antifúngico específico, pero el cambio a un antifúngico de clase diferente para administración endovenosa se debe considerar (B III).

En los pacientes que persisten con fiebre después de cuatro a siete días de tratamiento antibiótico de amplio espectro, pero se encuentran clínicamente estables, no presentan signos clínicos de IMI en la TAC de tórax o de senos paranasales y en quienes no se hayan identificado hongos por los métodos diagnósticos micológicos o serológicos convencionales (*Candida*, *Aspergillus*) se puede diferir el uso de los antifúngicos (B II), e iniciarlos cuando alguno de estos marcadores clínicos o imaginológicos sea positivo para IMI.

Si se administra terapia empírica es deseable reducir al mínimo la toxicidad de esta, ya que la mayoría de pacientes nunca tienen IMI confirmada. Por tanto, la opción de terapia empírica oscila entre Anfotericina B liposomal (pero no en dosis iniciales escaladas) y caspofungina, que tiene un nivel más bajo de toxicidad.

En el grupo de pacientes de alto riesgo el manejo antifúngico anticipado es aceptable como una alternativa a la terapia antifúngica empírica.

La necesidad de la terapia antifúngica sistémica se debe confirmar por TAC y pruebas micológicas de componentes de pared celular (Galactomanano y/o 1-3 D Betaglucano) en sangre o en lavado broncoalveolar. Si estos no son confirmatorios, la terapia empírica puede ser innecesaria, y se la podría evitar o detener. No es claro si la detección del ADN fúngico por PCR es tan confiable como las pruebas de antígenos fúngicos (B II).

Si los hallazgos en la TAC son sospechosos de infección en los senos paranasales una evaluación por otorrinolaringología es urgente, para desbridamiento quirúrgico, y la terapia antifúngica sistémica está indicada según los hallazgos clínicos, microbiológicos e histopatológicos (B II).

### ¿Cuál es la costo-efectividad del tratamiento antifúngico empírico vs. anticipado en el medio colombiano?

Para evaluar la costo-efectividad de estrategias de tratamiento antimicótico en pacientes con neutropenia febril persistente y con tratamiento antibiótico de amplio espectro: tratamiento antifúngico empírico (TAFE) vs. tratamiento antifúngico anticipado (Tafa), se construyó un modelo de decisión para evalu-

ar la costo-efectividad de estrategias de tratamiento antimicótico en pacientes con neutropenia febril que no respondieron a un tratamiento antibiótico de amplio espectro (45).

Las estrategias incluidas fueron: 1) TAFE con anfotericina B deoxicolato; 2) TAFE con anfotericina B liposomal; 3) TAFE con caspofungina; 4) Tafa con voriconazol (anfotericina B deoxicolato en los pacientes que inician tratamiento a pesar de tener negativas la TAC y el galactomanano); 5) Tafa con voriconazol (anfotericina B liposomal en los pacientes que inician tratamiento a pesar de tener negativas la TAC y el galactomanano); 6) Tafa con voriconazol (caspofungina en los pacientes que inician tratamiento a pesar de tener negativas la TAC y el galactomanano). Las muertes evitadas se usaron como medida de efectividad. Se calcularon razones de costo-efectividad y costo-efectividad incremental. Se condujeron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos, la eficacia de las estrategias en evaluación y los supuestos del modelo. Se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos, y se construyeron regiones de confianza y curvas de aceptabilidad.

Los resultados mostraron que la TAFE con anfotericina B deoxicolato fue la menos costosa y efectiva; la TAFE con caspofungina fue la más efectiva. El costo por muerte evitada adicional para la caspofungina cuando se la compara con la anfotericina B deoxicolato fue de \$17011073,83, costo que es menor a 3 veces el PIB de Colombia (\$39660621), lo cual indicaría que dicha estrategia sería costo-efectiva para el país. La TAFE con anfotericina B liposomal y las Tafa con voriconazol (caspofungina) fueron dominadas por la TAFE con caspofungina, al ser esta menos costosa y más efectiva.

En conclusión, la TAFE con caspofungina sería costo-efectiva para Colombia si el umbral

es tres veces el PIB del país. Si el umbral es una vez el PIB la TAFE con voriconazol (anfotericina B deoxicolato) sería la más costo-efectiva. Ni las estrategias con anfotericina B liposomal ni los tratamientos anticipados que incluyen caspofungina serían costo-efectivos, al ser más costosos y menos efectivos que la TAFE con caspofungina.

## Agradecimientos

El grupo elaborador de esta guía agradece a los especialistas Carlos DíazGranados y Ricardo Rabagliotti, por la revisión crítica de la información y por sus valiosos aportes y sugerencias.

## Referencias

- Atallah E, Cortes J, O'Brien S, et al. Establishment of baseline toxicity expectations with standard frontline chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2007;110:3547-51.
- Zhang MJ, Hoelzer D, Horowitz MM, et al. Long-term follow-up of adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission treated with chemotherapy or bone marrow transplantation. The Acute Lymphoblastic Leukemia Working Committee. *Ann Intern Med*. 1995;123:428-31.
- Sheinberg D, Maslak P, Weiss M. Acute leukemias. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg S, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. pp 2088-116.
- Enciso L, Rodríguez M, García J, et al. Consenso colombiano sobre el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos. *Rev. Colomb. Cancerol*. 2006;10:223-33.
- Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000;18:547-61.
- Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101:2788-801.
- Instituto Nacional de Cancerología E.S.E (INC). Anuario estadístico 2005. Bogotá [internet]. 2007 [citado: 24 Sep. 2010]. Disponible en: <http://www.cancer.gov.co/documentos/AnuarioEstadístico/2005/Anuario2005.pdf>
- Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2007.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18:3038-51.
- Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis*. 1999;29:490-4.
- Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, et al. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1144-5.
- Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis*. 2005;(Suppl 4):S240-5.
- Figuera Esparza M, Carballo M, Silva M, et al. Aislamientos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril y neoplasias hematológicas. *Rev España Quimiot*. 2006;19:247-51.
- Muñoz Maya O, Rodelo Vélez A, Carvajal J, et al. Características clínicas y microbiológicas de los pacientes neutropénicos febriles con neoplasias hematológicas. *Iatreia*. 2008;(S9):21.
- Rabagliati R, Fuentes G, Orellana E, et al. Etiología de episodios de neutropenia febril en pacientes adultos con cáncer hematológico y de órganos sólidos en el Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Rev Chil Infectol*. 2009;26:106-13.
- Meunier F, Lukan C. The First European Conference on Infections in Leukaemia - ECIL1: a current perspective. *Eur J Cancer*. 2008;44:2112-7.
- Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;1:1068-75.

18. Du B, Zhang H, Chen D. [Invasive fungal infection in 3447 autopsy cases]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 1996;76:352-4. [Artículo en chino].
19. AGIHO, DGHO, Böhme A, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients--recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2009;88:97-110.
20. Bernal E, Cuervo S, Arroyo C, et al. Microbiología y susceptibilidad antimicrobiana en neutropenia febril en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá. *Infectio*. 2008;12:S1-2.
21. Cortés JA, Cuervo SI, Arroyo CP, et al. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Rev. Colomb. Cancerol*. 2003;7:5-11.
22. Sánchez R, Rivas P, Cuervo SI, et al. Frecuencia y factores predictores de mortalidad asociados a candidemia en pacientes con cáncer (1999-2009). *Infectio*. 2010;14:39.
23. Cuervo SI, Rivas P, Sánchez R, et al. Epidemiología, sensibilidad antifúngica y factores de riesgo de mortalidad por fungemia no candida en pacientes con cáncer (1999-2009). *Infectio*. 2010;14:44.
24. Rivas P, Cuervo SI, Sánchez R. Tendencia en la frecuencia y susceptibilidad in vitro a agentes antifúngicos de aislamientos de hongos diferentes a *Candida* spp. a partir de hemocultivos en pacientes con cáncer (1999-2009). *Infectio*. 2010;14:39.
25. Marín E, Rincón T, Rias P, et al. Utilidad clínica de la detección del antígeno de manano para diagnóstico de candidiasis invasiva en pacientes oncológicos. *Infectio*. 2010;14:39.
26. Pardo P, Rivas P, Cuervo S, et al. Valor diagnóstico del galactomanano y proteína C reactiva (PCR) en pacientes con neoplasia hematolinfoides y neutropenia con factor de riesgo de aspergilosis invasiva. *Rev. colomb. cancerol*. 2010;4:47.
27. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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 (IDSA). *Clin Infect Dis*. 2011;52:427-31.
28. Cordonnier C, Calandra T. The first European conference on infections in leukaemia: Why and how? *Eur J Cancer Suppl*. 2007;5:2-4.
29. Aksoy DY, Tanriover MD, Uzun O, et al. Diarrhea in neutropenic patients: a prospective cohort study with emphasis on neutropenic enterocolitis. *Ann Oncol*. 2007;18:183-9.
30. von Lilienfeld-Toal M, Dietrich MP, Glasmacher A, et al. Markers of bacteremia in febrile neutropenic patients with hematological malignancies: procalcitonin and IL-6 are more reliable than C-reactive protein. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:539-44.
31. Kami M, Tanaka Y, Kanda Y, et al. Computed tomographic scan of the chest, latex agglutination test and plasma (1AE3)-beta-D-glucan assay in early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study of 215 patients. *Haematologica*. 2000;85:745-52.
32. Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, et al. [Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC) guidelines for the diagnosis of invasive fungal infections. 2010 update]. *Enferm Infecti Microbiol Clin*. 2011;29:39.e1-15. [Artículo en español].
33. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast; approved standard. 3rd ed. CLSI document M27-A3. Wayne, Pennsylvania: CLSI; 2008.
34. Leal AL, Cortés JA, Ovalle MV. Boletín epidemiológico de resistencia bacteriana SIVIBAC, 2008-2009. Secretaría Distrital de Salud de Bogotá [internet]. 2010 [citado: 5 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.saludcapital.gov.co/sitios/VigilanciaSaludPublica/SiteCollection-Documents/Boletín SIVIBAC 2008 - 2009.pdf>
35. Briceño DF, Correa A, Valencia C, et al. [Antimicrobial resistance of Gram negative bacilli isolated from tertiary-care hospitals in Colombia]. *Biomédica*. 2010;30:371-81. [Artículo en español].
36. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Int Med*. 2005;142:979-95.
37. Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1998;6:1179-87.
38. Bodey GP. The treatment of febrile neutropenia: from the Dark Ages to the present. *Support Care Canc*. 1997;5:351-7.
39. Hughes WT. Treatment and prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Parasitol Today*. 1987;3:332-5.
40. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, et al. [Consensus: Rational approach towards the patient with cancer, fever and neutropenia]. *Rev Chilena Infectol*. 2005;22(Suppl 2): S79-113.
41. Masaoka T. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2004;39(Suppl 1):S49-52.

42. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med.* 1986;80:13-20.
43. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;34:730-51.
44. Prentice A, Glasmacher A, Hobson R, et al. Guidelines on the management of invasive fungal infection during therapy for haematological malignancy [internet]. 2010 [citado: 3 de junio 2011]. Disponible en: <http://www.bcshguidelines.com>.
45. Gamboa-G OA, Fuentes-Pachón JC, Cuervo-Maldonado SI, Gómez-Rincón JC, Castillo-Londoño JS. Análisis de costo-efectividad de estrategias de tratamiento antimicótico en pacientes con neutropenia febril persistente y tratamiento antibiótico de amplio espectro. *Value Health Regional Issues;* 2012;1(2):201-210