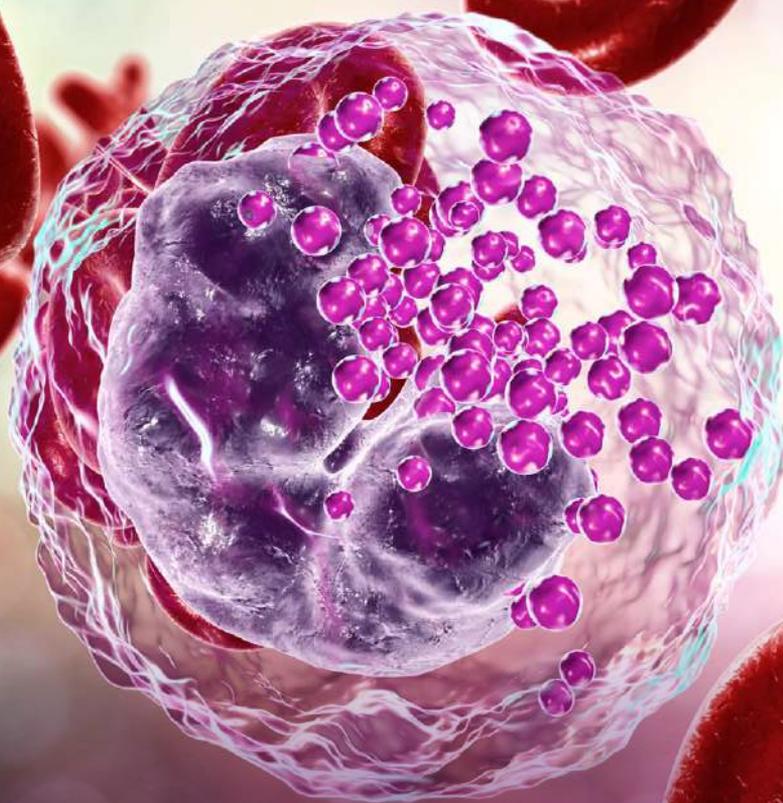


**MANEJO ACTUAL DE LA  
NEUTROPENIA INDUCIDA  
POR QUIMIOTERAPIA Y  
LA NEUTROPENIA FEBRIL**



## CONTENIDO

- 3 Introducción
- 4 Definiciones y consideraciones relevantes
- 7 Dimensión de la problemática: aspectos epidemiológicos
- 8 Determinación del riesgo de NIQ/NF: herramientas pronósticas
- 10 Evaluación y categorización global del riesgo
- 12 Pautas actuales de manejo: lineamientos generales
- 15 Manejo de la neutropenia febril
- 18 Referencias

## INTRODUCCIÓN



La neutropenia inducida por quimioterapia (NIQ) continúa representando una de las complicaciones más frecuentes y serias de los distintos esquemas quimioterapéuticos utilizados en los pacientes con cáncer, a pesar de los notables progresos en la prevención y manejo de la misma, ocurridos durante las últimas décadas. Cuando dicha toxicidad, dosis-dependiente, progresa a neutropenia febril (NF) representa una de las mayores limitantes para la administración de quimioterapia y suele tener un notable impacto negativo, tanto a corto como a largo plazo, no solo sobre los planes de tratamiento oncológico (aplazamientos de la quimioterapia, interrupción o reducción de la dosis de esta, con la subsiguiente afectación de su eficacia) y los desenlaces clínicos, sino también en términos de incremento de la morbilidad e incluso de la mortalidad (vinculadas sobre todo al desarrollo de procesos infecciosos) así como de aumento sustancial de los costos totales de la atención en salud y deterioro de la calidad de vida de los pacientes.<sup>1-12</sup>

Los agentes quimioterapéuticos citotóxicos son los principales causales de la mielosupresión subyacente a la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico, pero la afectación de las células madre hematopoyéticas y progenitoras en la médula ósea también puede ser ocasionada por las inmunoterapias y las denominadas terapias dirigidas (targeted therapies); por ende, la NIQ tiene particular relevancia en los pacientes con tumores sólidos, en quienes la quimioterapia sola o combinada con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI por Immune Checkpoint Inhibitors) constituye la piedra angular del tratamiento.<sup>1-3,13,14</sup>

Aunque todos los pacientes sometidos a quimioterapia están en riesgo de desarrollar NIQ, esta se asocia especialmente a la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, el deterioro del estado funcional y/o nutricional, ciertas variedades de cáncer, la administración previa de quimioterapia y la presencia

de cáncer diseminado, entre otros factores; además, existe una clara relación entre la intensidad de la dosis de la quimioterapia y el riesgo/severidad de la NIQ.<sup>1,2,4-6,8-11,15-17</sup>

Las tasas reportadas de mielosupresión y NIQ vinculadas tanto a los distintos esquemas quimioterapéuticos como a un agente o régimen específico varían ampliamente, de tal manera que es difícil establecer con precisión la magnitud del riesgo de NIQ con cada uno de los distintos esquemas terapéuticos actualmente disponibles. En todo caso, se considera que la incidencia de NIQ y NF en las condiciones reales de la práctica clínica es mucho más elevada que la registrada por los estudios clínicos controlados aleatorizados. Por otra parte, en ausencia de profilaxis con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF, por Granulocyte-Colony Stimulating Factors), el riesgo de NIQ y NF es constante para todos los ciclos de quimioterapia.<sup>1,2,4-8,15,18,19</sup>

La NF es considerada una urgencia oncológica ya que puede obedecer a procesos infecciosos severos y amenazantes para la vida, los cuales exigen un tratamiento inmediato; en este sentido es preciso tener en cuenta que las infecciones constituyen la principal causa de muerte en los pacientes con cáncer en tratamiento antineoplásico y si bien desde hace algunos años la mortalidad asociada a la NF viene disminuyendo, todavía sigue siendo muy significativa. Por ende, la evaluación global del riesgo de NF debe llevarse a cabo previo al inicio de la quimioterapia, así como antes de cada ciclo subsiguiente de la misma; ello reviste una importancia fundamental dado que el uso profiláctico de G-CSF luego de cada ciclo y antes del desarrollo de NF puede reducir el riesgo de dicha complicación, su severidad y duración.<sup>1,3-10,12,17,19-21</sup>

Debido a la firme probabilidad de una infección seria subyacente y ante la ausencia, hasta la fecha, de pruebas específicas que en el contexto de la atención ambulatoria permitan distinguir de manera confiable a la bacteriemia de la presencia de infecciones menos severas o condiciones no infecciosas causales de la fiebre, se considera que la mayoría de los pacientes con NF requieren de hospitalización para llevar a cabo una evaluación clínica cuidadosa (que incluye la toma de muestras de sangre para cultivo) y la instauración de antibioticoterapia empírica inicial. Una pequeña, pero clínicamente importante, proporción de los pacientes con NF requiere de hospitalizaciones prolongadas, e incluso de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), y exhibe un alto riesgo de mortalidad temprana.<sup>3,4,6-12,15,16,17,20</sup>

## DEFINICIONES Y CONSIDERACIONES RELEVANTES



Para la definición de la NIQ y la clasificación de la severidad de la misma existen varios sistemas, basados todos ellos en el recuento absoluto de neutrófilos (RAN o ANC, por Absolute Neutrophil Count) pero que se diferencian entre sí por el punto de corte utilizado para la categorización. Según la clasificación de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por Infectious Diseases Society of America), recomendada y aplicada en la guía de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de Estados Unidos, la neutropenia se define como la presencia de un RAN  $\leq 500$  neutrófilos/mm<sup>3</sup> ( $\mu\text{L}$ ) o bien un RAN  $< 1.000$  neutrófilos/mm<sup>3</sup> y una reducción prevista a menos de 500 células/mm<sup>3</sup> en las siguientes 48 horas. De acuerdo con varios consensos recientes, entre ellos el del Comité de Cuidados Paliativos Neoplásicos y el Comité de Quimioterapia Clínica de la Asociación Anti-Cáncer de China (CONSCA-CCC, 2020), un RAN  $< 2.000$  células/mm<sup>3</sup> en sangre periférica, define de manera más acertada la neutropenia en el contexto de los pacientes sometidos a quimioterapia y para la clasificación de su severidad debe aplicarse preferencialmente la versión 5.0 del NCICTC-AE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), la cual comprende cuatro categorías (grados) determinadas según el RAN (**Tabla 1**).<sup>1,3,4,9,10,20-23</sup>

Tabla 1. Clasificación NCICTC-AE 5.0 de la severidad de la neutropenia inducida por quimioterapia (NIQ).<sup>1</sup>

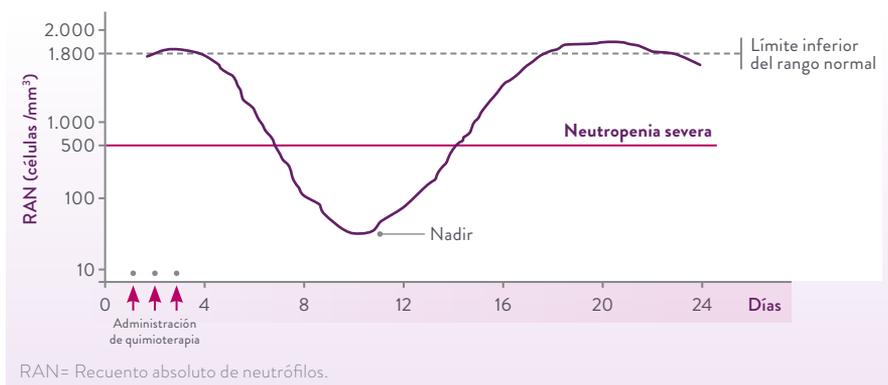
Categoría	Parámetros
Grado 1	RAN de 1.500-2.000 células/mm <sup>3</sup>
Grado 2	RAN de 1.000 a 1.500 células/mm <sup>3</sup>
Grado 3	RAN de 500 a 1.000 células/mm <sup>3</sup>
Grado 4	RAN < 500 células/mm <sup>3</sup>

NCICTC-AE= National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; RAN= Recuento absoluto de neutrófilos.

De manera típica la NIQ aparece alrededor de una semana después de la administración de la quimioterapia citotóxica, coincidiendo con el nadir neutropénico, el cual por lo general ocurre al cabo de 5 a 12 días de la quimioterapia ambulatoria, dependiendo del tipo de agente o agentes utilizados, la dosis, la ruta de administración y el estado del paciente (Figura 1); la mayoría de sujetos con tumores sólidos (alrededor de 60%-70%) experimentan episodios neutropénicos leves y transitorios (duración usual < 7 días), mientras que en aquellos con neoplasias hematológicas dichos episodios suelen persistir ≥ 14 días.<sup>5,9,10,12,20-22</sup>

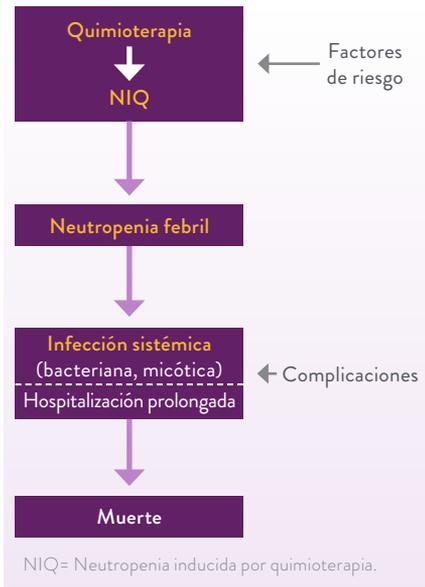
La NF se define como la presencia en un paciente neutropénico (sobre todo si el RAN es < 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> o si este es < 1.000/mm<sup>3</sup> y se prevé que disminuya a menos de 500/mm<sup>3</sup> en las siguientes 48 horas) de: fiebre ≥ 38,3°C en una toma de temperatura, oral o timpánica, aislada o en dos tomas consecutivas; o fiebre sostenida ≥ 38°C con una duración de al menos una hora o ante la presencia de signos clínicos de sepsis (cuyos principales mecanismos fisiopatológicos comprenden la disrupción de las barreras mucosas, la translocación de bacterias entéricas a la circulación sanguínea y la diseminación hematógena de inoculados bacterianos).<sup>1,3-6,9,10,12,16,20,23-26</sup>

Figura 1. Gráfica del inicio y duración usuales del nadir neutropénico luego de la quimioterapia citotóxica estándar.<sup>10,20,21</sup>



Sin intervenciones oportunas y efectivas (tanto preventivas como terapéuticas) la NIQ y sus complicaciones tienden a seguir una progresión adversa (Figura 2), la cual se acentúa en presencia de comorbilidades. Debido al compromiso de la respuesta inmune, los pacientes que desarrollan NIQ son particularmente susceptibles a las infecciones, así como a la diseminación sistémica de las mismas en cuestión de pocas horas, siendo la severidad y duración de la NIQ los principales determinantes del riesgo de NF, de infección y de sepsis; el riesgo de infección aumenta cuando el RAN disminuye a menos de 1.000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> y es especialmente elevado con valores de RAN < 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> (neutropenia severa o grado 4). En tales circunstancias los procesos infecciosos son principalmente bacterianos y en menor proporción de etiología micótica o viral; además, los pacientes pueden presentar una infección evidente u oculta, en la que la fiebre es la primer y, con frecuencia, única manifestación, ya que por el estado neutropénico otros signos/síntomas típicos (como calor o inflamación locales) suelen estar ausentes.<sup>1,3,5,6,8-10,12,16,20,24</sup>

Figura 2. Progresión de la neutropenia inducida por quimioterapia y sus complicaciones.<sup>10</sup>



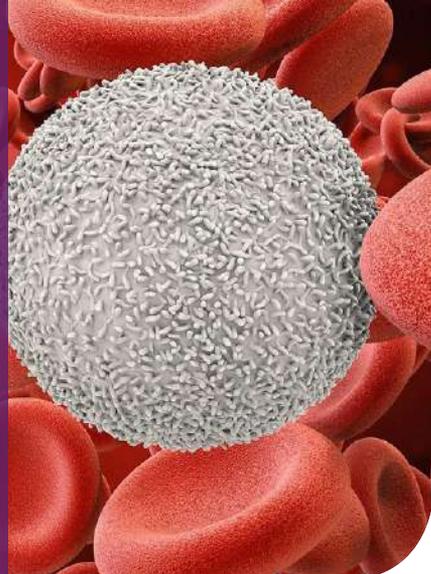
La etiología infecciosa de la NF se identifica clínicamente apenas en 40%-50% de los casos y los porcentajes de documentación microbiológica son aún menores (20%-30%); por otra parte, se estima que alrededor de 65% de los pacientes con NF tienen un foco infeccioso identificable, 10% a 30% presentan bacteriemia y más de 20% pueden desarrollar infecciones micóticas sistémicas (cuyos principales agentes causales incluyen a *Candida* spp, *Aspergillus* spp y *Fusobacterium* spp), aunque estas últimas son inusuales en los pacientes con tumores sólidos (frecuencia < 8%). El perfil microbiológico de las infecciones bacterianas asociadas a la NF ha evolucionado con los años, de modo que en la actualidad son aisladas con mayor frecuencia bacterias Gram positivas, tales como *S. aureus*, *Enterococcus* spp o *Streptococcus* spp, y desde hace algunas décadas viene aumentando la frecuencia de infecciones debidas a *S. aureus* resistente a meticilina, enterococos resistentes a vancomicina o bacterias Gram negativas resistentes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp y *Stenotrophomonas maltophilia*) (Tabla 2).<sup>3,5,8,9,12,16,20,23,25,26</sup>

Tabla 2. Bacterias frecuentemente asociadas a episodios de NF.<sup>3,5,9,23,25</sup>

Gram positivas
Estafilococo coagulasa negativo
<i>S. aureus</i> *
<i>Enterococcus</i> spp**
<i>Streptococcus viridans</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Gram negativas
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella</i> spp
<i>Enterobacter</i> spp
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Citrobacter</i> spp
<i>Acinetobacter</i> spp
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

\*Incluyendo cepas resistentes a meticilina; \*\*Incluyendo cepas resistentes a vancomicina.

## **DIMENSIÓN DE LA PROBLEMÁTICA: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**



Las tasas reportadas de NIQ en los estudios epidemiológicos exhiben una muy amplia variación, dependiente de las regiones geográficas, el tipo de cáncer o de esquema quimioterapéutico administrado, la intensidad del mismo y las características de los pacientes. No obstante, de manera general se estima que 33% a 80% de los sujetos tratados con quimioterapia estándar presentan neutropenia clínicamente significativa, mientras que en alrededor de 11% a 73% dicha neutropenia es de grado 3-4 y por lo menos 50% de los pacientes reciben < 85% de la dosis prescritas de quimioterapia debido a la presencia de neutropenia. Así mismo, se considera que la NIQ y la neutropenia severa son menos frecuentes en los pacientes con tumores sólidos que en aquellos con cánceres hematológicos; en este sentido, los datos derivados de estudios clínicos aleatorizados y controlados muestran que, en promedio, alrededor de 70% de los pacientes con neoplasias hematológicas presentan NIQ versus 47% de aquellos con tumores sólidos; tanto en Estados Unidos como en otros países desarrollados (Reino Unido, Francia) la incidencia media anual de NIQ para la población oncológica general es de 56,4 por 1.000 pacientes y de 19,7 por 1.000 en aquellos con tumores sólidos. Por otra parte, algunos estudios dirigidos específicamente a determinar la frecuencia de NIQ en las condiciones reales de la práctica clínica entre los pacientes con tumores sólidos han reportado tasas  $\geq 59\%$ .<sup>2,7,9,21,22,26-29</sup>

Si bien la NF es menos frecuente, los estimativos disponibles indican que ocurre en aproximadamente 26% de los pacientes (rango: 2-50%) que reciben esquemas estándar de quimioterapia, con una incidencia anual de alrededor de 8 casos por 1.000 pacientes, en general; entre los individuos con tumores sólidos, su incidencia varía de 13% a 40% (hasta 53% en algunas series), mientras que en los individuos con neoplasias hematológicas llega a ascender a  $\geq 80\%$  (con una incidencia anual estimada de 43,3 casos por 1.000 según datos correspondientes a

Estados Unidos y otras naciones industrializadas) y en ambos tipos de pacientes las tasas más elevadas ocurren luego del primer ciclo de quimioterapia. La NF es responsable de una morbi/mortalidad considerable, dado que 25% a 30% de los pacientes desarrollan complicaciones serias, sobre todo de índole infecciosa, que ameritan hospitalización (a menudo en UCI), incluyendo bacteriemia (la cual ocurre en 10% a 25% de todos los pacientes), y la mortalidad asociada a la NF varía de 9% a 21%.<sup>1,3-6,8-12,16,19-23,26-29</sup>

The image features a vertical split background. The left side is a solid yellow color with several overlapping, semi-transparent, circular shapes that resemble cells or droplets. The right side is a dark red background with several large, white, textured, spherical objects that look like microscopic cells or bacteria. The overall aesthetic is scientific and medical.

## **DETERMINACIÓN DEL RIESGO DE NIQ/NF: HERRAMIENTAS PRONÓSTICAS**

De acuerdo con los parámetros de las guías actualizadas en años recientes, para la estimación global del riesgo de NIQ y NF hay que considerar tanto los factores propios del paciente (FRP o PRF, por Patient-related Risk Factors) como aquellos relacionados con el tipo/intensidad de la quimioterapia. Los primeros comprenden, entre otros, los siguientes: la edad, el estadio del cáncer, el antecedente de infecciones previas o antibioticoterapia (profiláctica o por otra indicación), el estado funcional y nutricional, así como la presencia de comorbilidades, en particular diabetes mellitus, hiperglucemia, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal o infección por el virus de inmunodeficiencia humana (**Tabla 3**); en los pacientes con NF, ciertos FRP específicos están asociados a una mayor probabilidad de complicaciones graves y muerte (**Tabla 4**). Por su parte, los factores relacionados con el régimen de quimioterapia (FRQ o CRF, por Chemotherapy regimen-related Risk Factors) están basados en la incidencia reconocida de complicaciones neutropénicas y NF asociada a los diferentes agentes/esquemas quimioterapéuticos y los clasifican en tres categorías de riesgo: bajo (< 10%), intermedio (10%-20%) o alto (> 20%).<sup>1,3-5,9,16-18,20,24,25</sup>

**Tabla 3. Principales factores de riesgo propios del paciente (FRP).<sup>1,4,5,20</sup>**

Edad $\geq$ 65 años	RAN basal $<$ 1.500 células/mm <sup>3</sup>
Cáncer avanzado/metastásico	Estado funcional (ECOG $\geq$ 2)
No profilaxis antibiótica	Anemia (Hemoglobina $<$ 12 g/dl)
Episodio previo de NF	Albúmina sérica basal $\leq$ 3,5 g/dl
No profilaxis con G-CSF	Transaminasas hepáticas anormales
Género femenino	Deterioro del estado nutricional
Presencia de comorbilidades ( $\geq$ 1)	Bajo peso (IMC $<$ 18,5 kg/m <sup>2</sup> )
Antecedente de neutropenia	Quimioterapia o radioterapia previas
Antecedente de infección	Compromiso tumoral de la MO

ECOG= Escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; IMC= Índice de masa corporal; MO= Médula ósea; NF= Neutropenia febril; RAN= Recuento absoluto de neutrófilos.

**Tabla 4. Factores propios del paciente asociados a un riesgo elevado de complicaciones serias y mortalidad en pacientes con neutropenia febril.<sup>1,20</sup>**

Síndrome séptico
Edad $>$ 65 años
Neutropenia severa: RAN $<$ 100 células/mm <sup>3</sup>
Duración esperada de la neutropenia $>$ 10 días
Antecedente de neutropenia febril
Neumonía
Infección micótica invasiva
Tiempo de inicio de antibioticoterapia
Infecciones causadas por bacterias multirresistentes o patógenos inusuales

Para la estratificación del riesgo de complicaciones graves y mortalidad en los pacientes con NF se han desarrollado diversas herramientas pronósticas, tales como el sistema Talcott, la escala MASCC (Multi-national Association of Supportive Care in Cancer), el índice CISNE (Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia) y el modelo PROMASCC. De ellas las más ampliamente utilizadas y validadas son MASCC y CISNE; la primera de estas (Tabla 5), contempla características identificables al momento de aparición de la NF, divide a los pacientes en dos grupos según la probabilidad de complicaciones infecciosas graves y muerte: bajo riesgo (puntaje total  $\geq$  21) o alto riesgo (puntaje total  $<$  21), y para identificar a aquellos correspondientes a la primera de estas categorías tiene un valor predictivo

positivo  $>$  83%, con una especificidad de 68% y una sensibilidad de 71%; no obstante, en 9% a 15% de los pacientes clasificados como de bajo riesgo pueden ocurrir complicaciones infecciosas graves. Por su parte, el índice CISNE es una herramienta predictiva de posibles complicaciones serias en pacientes ambulatorios con tumores sólidos y episodios aparentemente estables de NF, que comprende 6 variables y clasifica a los pacientes en 3 grupos pronósticos (Tabla 6); es más preciso que MASCC para identificar a los individuos de bajo riesgo y con un punto de corte  $\geq$  3 puntos exhibe un buen poder discriminador para predecir complicaciones graves. Sin embargo no es aplicable a los pacientes con NF inestable, infecciones serias o neoplasias hematológicas.<sup>1,3,5,8-12,16,20,23-26,29</sup>

Tabla 5. Componentes e interpretación de la escala MASCC.<sup>1,3,5,9,10,12,23-25,29</sup>

Parámetro	Puntaje
<b>Carga de la NF:</b>	
- Síntomas ausentes o leves	5
- Síntomas moderados	3
- Síntomas severos	0
No hipotensión (PAS > 90 mmHg)	5
No EPOC	4
Tumor sólido o neoplasia hematológica sin infección micótica previa	4
No deshidratación que requiera de líquidos intravenosos	3
Paciente ambulatorio al inicio de la NF	3
Edad < 60 años	2
<b>Puntaje total máximo: 26</b>	
<b>Interpretación: bajo riesgo ≥ 21 puntos; alto riesgo: &lt; 21 puntos.</b>	

EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NF= Neutropenia febril; PAS= Presión arterial sistólica.

Tabla 6. Componentes del índice CISNE y clasificación de los pacientes.<sup>1,3,8,16</sup>

Parámetro	Puntaje
Estado funcional ECOG ≥ 2	2
Hiperglucemia inducida por estrés	2
EPOC	1
Enfermedad cardiovascular crónica	1
Mucositis ≥ grado 2*	1
Monocitos < 200 por $\mu$ L	1
<b>Puntaje total máximo: 8</b>	
<b>Clasificación del riesgo de complicaciones:</b>	
- Bajo: 0 puntos	
- Intermedio: 1-2 puntos	
- Alto: 3-8 puntos	

\*Según la clasificación del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos. ECOG= Escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## EVALUACIÓN Y CATEGORIZACIÓN GLOBAL DEL RIESGO



Las guías vigentes para el manejo de la NIQ y la NF recomiendan enfáticamente la realización de una evaluación clínica detallada y la categorización precisa del riesgo de NIQ o NF antes de todo ciclo de quimioterapia en todos los pacientes, con el propósito de identificar de manera oportuna a aquellos en quienes es pertinente la administración de la profilaxis primaria con G-CSF. Dicha valoración debe incluir una historia clínica completa, con especial énfasis en la revisión por sistemas, el esquema de quimioterapia utilizado así como el tiempo transcurrido desde el último ciclo administrado, la presencia y manejo de comorbilidades y el antecedente de episodios de neutropenia severa o NF.<sup>1,3-5,8-10,12,16,20,23-26,29</sup>

Es importante la realización de pruebas de laboratorio rutinarias que comprenden: cuadro hemático completo con recuento leucocitario diferencial, estudios bioquímicos/metabólicos básicos (incluyendo pruebas de función hepática y renal, determinación de proteína C reactiva), uroanálisis y radiografía de tórax; también puede contemplarse la realización de ecografía abdominal. Así mismo, las guías consideran que todos los pacientes con NIQ (especialmente si la neutropenia es severa) y más aún aquellos con cuadros febriles durante un episodio neutropénico, ameritan una evaluación clínica más profunda, la cual debe llevarse a cabo de preferencia en el ámbito hospitalario, aunque también puede realizarse de manera ambulatoria (en el consultorio), tanto para determinar el riesgo de complicaciones médicas serias, el lugar idóneo de atención (hospitalario o ambulatorio según el nivel de riesgo de cada paciente) y la pertinencia de iniciar el manejo con antibioticoterapia empírica, así como la duración de esta última, y la necesidad de otras medidas terapéuticas. Ello es fundamental teniendo en cuenta la importancia del reconocimiento temprano de cualquier infección y la instauración inmediata de la terapia antibiótica apropiada para evitar la aparición de procesos infecciosos potencialmente amenazantes para la vida (bacteriemia, sepsis) y, por ende, la mortalidad asociada a estos.<sup>1,3-5,8-10,12,16,20,23-26,29</sup>

En los pacientes con NF la valoración está orientada, en primera instancia, a la identificación de cualquier proceso infeccioso (activo o latente) y requiere de una historia clínica con especial énfasis en el contacto del paciente con individuos aquejados de cuadros infecciosos, el uso reciente de antibióticos y el antecedente de infecciones y episodios de neutropenia severa o NF. El examen físico ha de estar enfocado particularmente a la identificación de focos infecciosos (sobre todo en piel y tejidos blandos, región perianal, cavidad oral y tracto respiratorio superior e inferior) y signos/síntomas de respuesta inflamatoria sistémica o posible sepsis (temperatura, pulso, tasa respiratoria, hipotensión, signos de baja perfusión tisular o disfunción orgánica aguda, etc.), a la vez que debe incluir una cuidadosa

evaluación neurológica y del abdomen. Ante la presencia de sintomatología respiratoria y radiografía de tórax poco concluyente o fiebre persistente  $\geq 72$  horas y factores de riesgo para complicaciones es conveniente realizar una tomografía computarizada (TAC) o una resonancia magnética de tórax para detectar neumonías incipientes y en los individuos con clínica sugestiva de foco infeccioso abdominal, es preferible efectuar una TAC abdominal, en lugar de la radiografía (ya que esta última tiene una sensibilidad y especificidad bajas); algunas guías aconsejan, además, la determinación de niveles de procalcitonina, ya que valores  $> 0,5$  ng/ml son indicadores más fidedignos y tempranos que una proteína C reactiva  $\geq 90$  mg/dl tanto del pronóstico de la severidad y posibles complicaciones serias, como de una posible bacteriemia. Antes de la instauración de la antibioticoterapia profiláctica empírica deben tomarse dos muestras para hemocultivo (obtenidas de dos sitios anatómicos diferentes), así como las muestras para estudios microbiológicos específicos, de acuerdo con la sospecha clínica de la ubicación del posible foco infeccioso.<sup>1,3,5,8-10,12,16,20,23-26,29</sup>

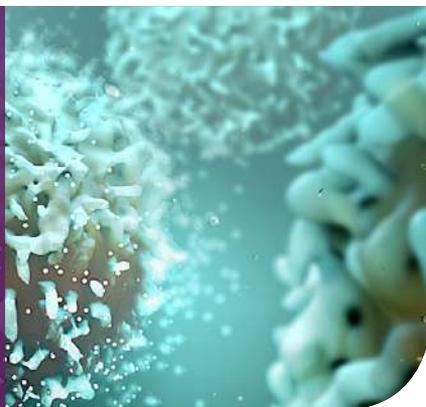
Con base en la información recopilada en la valoración clínica y la aplicación de la escala MASCC se lleva a cabo la categorización global del riesgo de complicaciones graves/mortalidad y la asignación de los pacientes a dos grupos básicos: de bajo o de alto riesgo (**Tabla 7**). Ahora bien, tanto la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica como el CONS/CACA-CCC 2020 recomiendan aplicar el índice CISNE en los pacientes con aparente estabilidad clínica, así como en aquellos con tumores sólidos que reciben quimioterapia de intensidad moderada. Además, para una más precisa categorización del riesgo hay que tener en cuenta que en los pacientes con NF son pronosticadores independientes de desenlaces adversos la presencia de: trombocitopenia ( $< 50.000$  plaquetas/mm<sup>3</sup>), hipoproteïnemia ( $< 6$  g/dl), infiltrados pulmonares, frecuencia respiratoria  $> 24$ /minuto, tasa de filtración glomerular estimada (eGFR)  $\leq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o niveles séricos de proteína C reactiva  $> 50$  mg/dl.<sup>1,3,9,12,16,20,23-26,29</sup>

Tabla 7. Categorización inicial del riesgo de complicaciones/mortalidad en los pacientes con neutropenia febril.<sup>3,9,12,20,24,26</sup>

Bajo riesgo	Alto riesgo
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puntaje MASCC <math>\geq 21</math></li> <li>- Paciente ambulatorio al momento de desarrollar fiebre</li> <li>- No comorbilidades significativas</li> <li>- Corta duración anticipada de neutropenia severa (<math>\leq 100</math> células/mm<sup>3</sup> por <math>&lt; 7</math> días)</li> <li>- Estado funcional ECOG: 0-1</li> <li>- No insuficiencia renal o hepática</li> <li>- Edad <math>&lt; 60</math> años</li> <li>- Cáncer en remisión parcial o completa</li> <li>- Tumor sólido</li> <li>- Temperatura <math>&lt; 39^{\circ}\text{C}</math></li> <li>- Inestabilidad hemodinámica ausente</li> <li>- FR <math>\leq 24</math>/minuto</li> <li>- No enfermedad pulmonar crónica o DM</li> <li>- Radiografía de tórax normal</li> <li>- No hipotensión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puntaje MASCC <math>&lt; 21</math></li> <li>- Paciente hospitalizado al momento de desarrollar fiebre</li> <li>- Comorbilidades significativas o inestabilidad clínica</li> <li>- Prolongada duración anticipada de neutropenia severa (<math>\leq 100</math> células/mm<sup>3</sup> por <math>\geq 7</math> días)</li> <li>- Cáncer no controlado/progresivo</li> <li>- Neoplasia hematológica o TCM</li> <li>- Insuficiencia hepática (aminotransferasas 5 veces por encima del límite superior normal)</li> <li>- Insuficiencia renal (depuración de creatinina <math>&lt; 30</math> ml/minuto)</li> <li>- Neumonía u otra infección compleja al momento de la presentación clínica</li> <li>- Mucositis grado 3-4</li> <li>- Tratamiento con alemtuzumab</li> </ul>

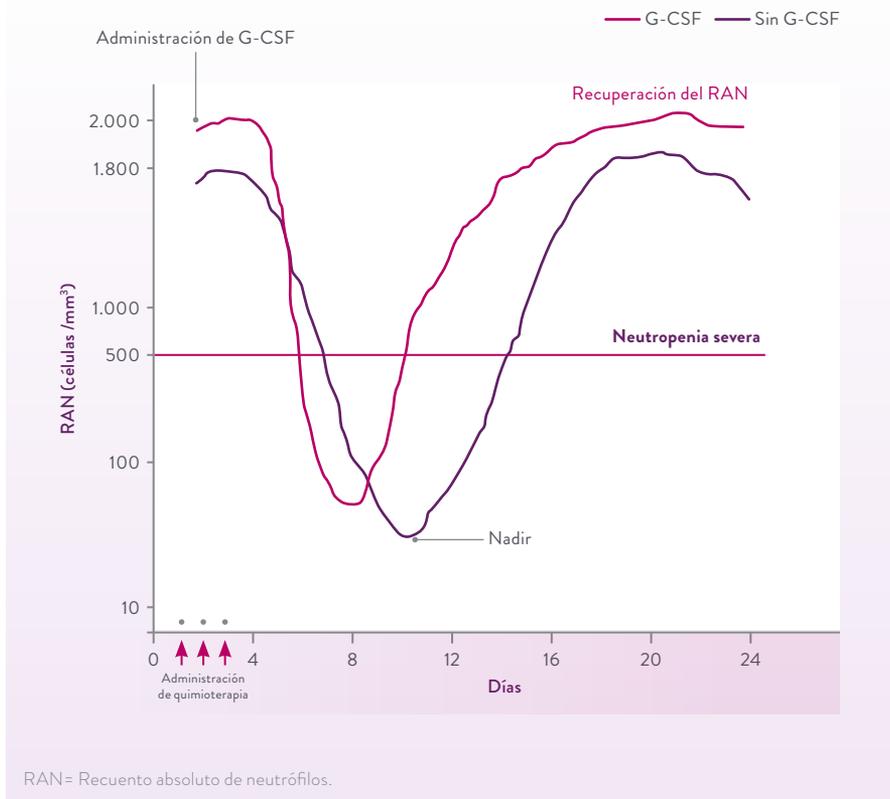
DM= Diabetes mellitus; FR= Frecuencia respiratoria, TCM= Trasplante de células madre.

## PAUTAS ACTUALES DE MANEJO: LINEAMIENTOS GENERALES



El eje central del manejo de la NIQ comprende dos aspectos primordiales: el monitoreo estricto del RAN, especialmente durante los primeros ciclos de quimioterapia (dado que durante estos es más elevada la incidencia de neutropenias severas), y la reducción del riesgo tanto de neutropenias grados 3-4 como de NF, mediante la oportuna administración profiláctica de G-CMS luego de la quimioterapia citotóxica. Tal como indica la sólida evidencia acumulada hasta la fecha, derivada de numerosos estudios clínicos controlados y meta-análisis, dicha estrategia disminuye de manera significativa la duración y severidad del nadir en el RAN asociado a la NIQ (**Figura 3**) y, por ende no solo el riesgo de NF, así como la duración/severidad de la misma, sino también el riesgo de infecciones y la mortalidad asociada a estas últimas, a la vez que permite mantener o incrementar la intensidad de la quimioterapia y es una estrategia segura y bien tolerada.<sup>1,3-10,17,20,23,29</sup>

Figura 3. Modificaciones en el comportamiento de la NIQ luego de la administración profiláctica de G-CSF.<sup>10,20</sup>



La mayoría de guías vigentes coinciden en recomendar la profilaxis con G-CSF en los pacientes con un riesgo de NF > 20%, cualquiera que sea el ciclo de quimioterapia planeado; es más, la guía EORTC (por European Organization for Research and Treatment of Cancer) aconseja enfáticamente el uso rutinario de dicha profilaxis en todos los pacientes que reciben un esquema quimioterapéutico con un riesgo asociado de NF > 20%, con el objetivo de mantener la intensidad de dosis efectiva y evitar las modificaciones o aplazamientos de la quimioterapia. Según las pautas de la NCCN y la EORTC para definir la necesidad de profilaxis (tanto primaria como secundaria) con G-CSF, antes de cada ciclo de quimioterapia es

preciso considerar tanto los FRP y los FRQ, como la intención del tratamiento (curativa o paliativa); de acuerdo con los FRP y FRQ, los pacientes deben asignarse a las siguientes categorías generales: riesgo bajo (< 10%), riesgo intermedio (10%-20%) o alto riesgo (> 20%) para determinar la indicación de la profilaxis (Figura 4), teniendo en cuenta que ciertos FRP pueden incrementar el riesgo general, sobre todo cuando el régimen de quimioterapia a administrar corresponde a las categorías de riesgo intermedio o bajo de complicaciones neutropénicas, por lo que en la toma de decisiones es crucial el juicio clínico. Por su parte, el CONS/CACA-CCC 2020 propone un algoritmo simplificado (Figura 5).<sup>1,3-5,7,9,10,16,17,23,26,29,30</sup>

Figura 4. Algoritmo de la NCCN para la profilaxis con G-CSF según el riesgo de neutropenia febril (NF), en pacientes con tumores sólidos o neoplasias malignas no-mieloides.<sup>4,17</sup>

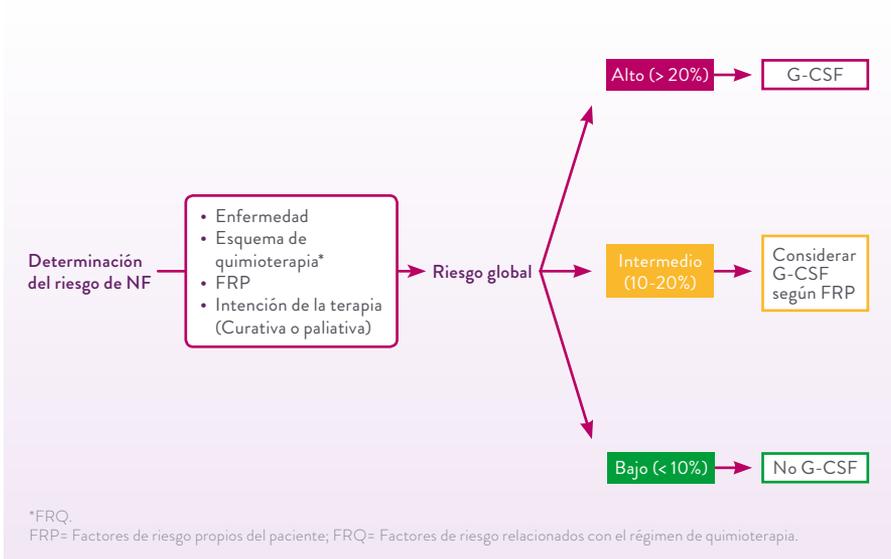
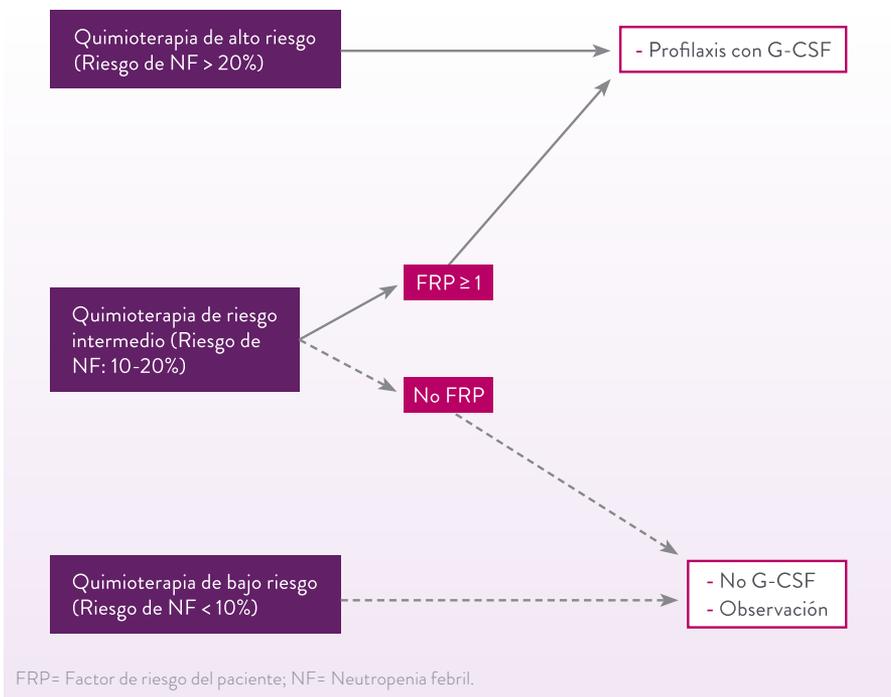


Figura 5. Algoritmo recomendado por el CONS/CACA-CCC 2020 para la terapia profiláctica con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF).<sup>1</sup>





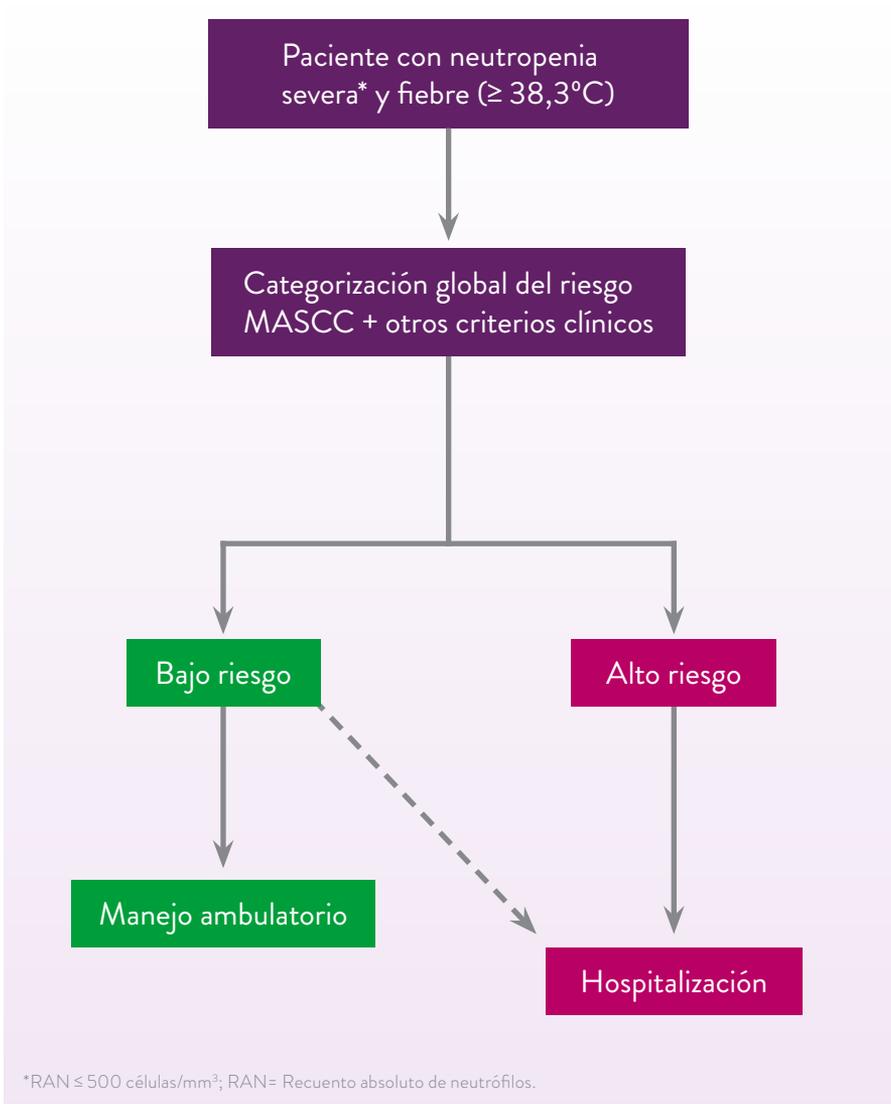
## MANEJO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL

En los pacientes con NF la categorización del riesgo de complicaciones/mortalidad, la decisión del tipo/lugar de atención (ambulatorio, intrahospitalario) y la instauración de antibioticoterapia empírica (oral o por vía intravenosa) deben llevarse a cabo lo más pronto posible, debido a que el compromiso de la función inmune resultante de la neutropenia rápidamente puede llevar a la diseminación sistémica del proceso infeccioso y el desarrollo de sepsis.<sup>1,3,5,8-10,16,20</sup>

Según las guías, la mayoría de los pacientes de bajo riesgo pueden manejarse de manera ambulatoria, mientras que en aquellos de alto riesgo está indicada la hospitalización, pero señalan que para la toma de decisiones debe darse especial importancia al juicio clínico, dado que en algunos pacientes clasificados como de bajo riesgo la severidad del proceso infeccioso justifica una breve hospitalización para administrar antibioticoterapia intravenosa (**Figura 6**); sin embargo, es preciso considerar que la hospitalización,

*per se*, puede generar múltiples problemas (entre ellos la exposición a patógenos nosocomiales, la disminución de la calidad de vida y el incremento de los costos totales de la atención). En cuanto a la categorización, tanto la guía ESMO como el reciente CONS/CACA-CCC recomiendan aplicar, además de la escala MASCC, el índice CISNE y consideran que todo paciente con tumor sólido o aparentemente estable pero con un CISNE  $\geq 3$  requiere de manejo intrahospitalario.<sup>1,3,5,8-10,12,16,20,23-26,29</sup>

Figura 6. Algoritmo para el manejo inicial de los pacientes con neutropenia febril, según el riesgo de complicaciones/mortalidad.<sup>5,8,9,12,20,23</sup>



La evidencia disponible indica que los pacientes de bajo riesgo, en particular aquellos hemodinámicamente estables, sin: neumonía, neoplasias hematológicas agudas, evidencia de falla orgánica, infecciones serias de tejidos blandos o catéteres venosos, responden de manera satisfactoria a la antibioticoterapia oral. Al

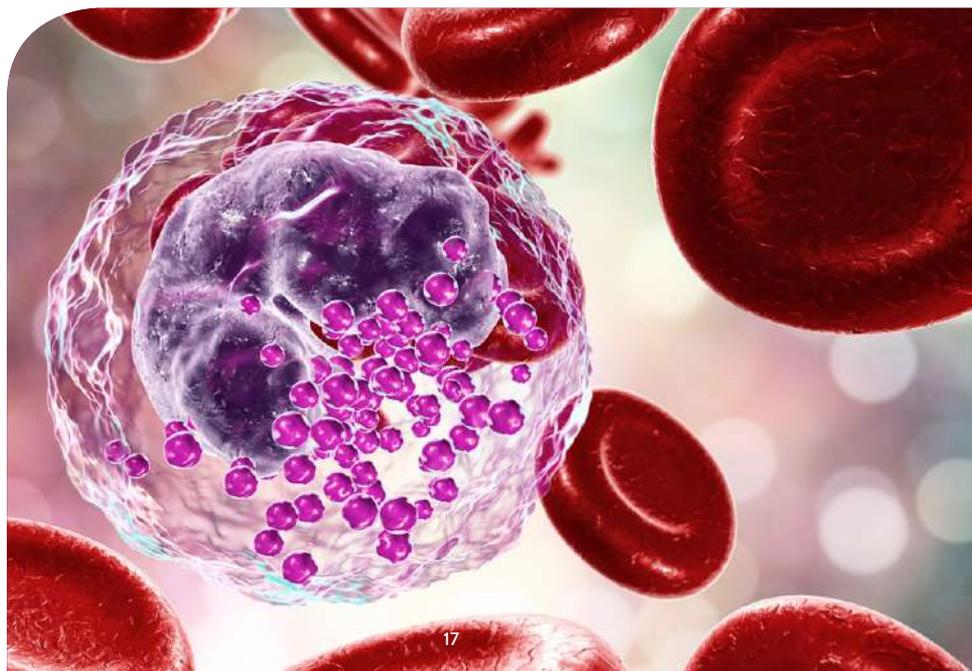
respecto, las guías de la IDSA y la ESMO recomiendan que estos pacientes reciban la primera dosis de la terapia antibiótica por vía intravenosa y luego el régimen oral. Así mismo, también hay sólidas evidencias que respaldan el cambio a la terapia oral y el manejo ambulatorio de los pacientes de alto riesgo previamente hospitalizados,

una vez que han alcanzado la estabilización clínica, no presentan fiebre luego de 24 horas de tratamiento intrahospitalario con antibióticos intravenosos o tienen hemocultivos negativos y exhiben una adecuada mejoría sintomática.<sup>1,5,9,12,16,20,23-25</sup>

Para la antibioticoterapia oral, las opciones de 1ª línea incluyen la monoterapia con fluoroquinolonas (moxifloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, etc.) o la combinación de fluoroquinolona + amoxicilina-clavulanato, prefiriéndose esta última debido al incremento, desde hace algunos años, de los episodios de NF debidos a infecciones por bacterias Gram positivas. Con respecto a la antibioticoterapia empírica intravenosa en los pacientes de alto riesgo, las guías de la IDSA y la NCCN recomiendan como 1ª línea la monoterapia con un agente  $\beta$ -lactámico antipseudomona, mientras que la guía de la ESMO considera que debe preferirse la combinación de este con otro antibiótico (como amikacina, vancomicina o linezolid, entre otros) seleccionado según la situación clínica. En los individuos alérgicos a  $\beta$ -lactámicos la alternativa consiste en la combinación de vancomicina + aztreonam.<sup>1,3,5,8,12,16,20,23-26</sup>

Si bien la evidencia respecto al uso de la terapia antimicótica (empírica o preventiva) es limitada, algunas guías señalan que puede contemplarse en los pacientes de alto riesgo que persisten con fiebre ( $> 39^{\circ}\text{C}$ ) o experimentan recrudescencia de esta luego de 72 a 96 horas de antibioticoterapia de amplio espectro, en especial si presentan neoplasias hematológicas y han recibido trasplante de células madre. Al respecto, se estima que alrededor de 20% de estos pacientes desarrollan una infección micótica sistémica.<sup>1,3,5,12,23,25,26</sup>

Evidencias recientes sustentan el uso terapéutico de G-CSF, como medida coadyuvante, en los pacientes de alto riesgo con NF, especialmente si exhiben neutropenia profunda ( $< 100$  células/ $\text{mm}^3$ ) y factores de pronóstico adverso (edad  $> 65$  años, inestabilidad clínica, infección diseminada u otras complicaciones), ya que dicha estrategia disminuye la duración/severidad de la neutropenia, reduce el uso de antibióticos y acorta la estancia hospitalaria, entre otros efectos benéficos.<sup>1,10,16,17,20,25</sup>



## REFERENCIAS

1. Ba Y, Shi Y, Jang W, et al. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges. *Cancer Biol Med* 2020; 17: 896-909.
2. Epstein RS, Aapro MS, Basu Roy UK, et al. Patient burden and real-world management of chemotherapy-induced myelosuppression: results from an online survey of patients with solid tumors. *Adv Ther* 2020; 37: 3606-18.
3. Lucas AJ, Olin JL, Coleman MD. Management and preventive measures for febrile neutropenia. *PT* 2018; 43: 228-32.
4. Crawford J, Becker PS, Armitage JO, et al. Myeloid Growth Factors, version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 1520-41.
5. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): v111-8.
6. Link H. Hematopoietic growth factors in the management of anemia and febrile neutropenia. *Breast Care* 2019; 14: 93-8.
7. Dinan MA, Hirsch BR, Lyman GH. Management of chemotherapy-induced neutropenia: measuring quality, cost, and value. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13: e1-7.
8. Virizuela JA, Carratalà J, Aguado JM, et al. Management of infection and febrile neutropenia in patients with solid cancer. *Clin Trans Oncol* 2016; 18: 557-70.
9. Rasmy A, Al Mashiakhi M, Ameen A. Chemotherapy-induced febrile neutropenia in solid tumors. *Gulf J Oncolog* 2017; 1: 77-84.
10. Gupta A, Abbasi B, Gupta S. Management of chemotherapy induced neutropenia – an unmet clinical need. *Am J Biomed Sci Res* 2019; 4: AJBR.MS.ID.000823; doi: 10.34297/AJBSR.2019.04.000823.
11. Aagaard T, Reekie J, Jorgensen M, et al. Mortality and admission to intensive care units after febrile neutropenia in patients with cancer. *Cancer Med* 2020; 9: 3033-42.
12. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2019; 15: 19-24.
13. Gutierrez C, McEvoy C, Munshi L, et al. Critical care management of toxicities associated with targeted agents and immunotherapies for cancer. *Crit Care Med* 2020; 48: 10-21.
14. Rapoport BL, Cooksley T, Johnson DB, Anderson R. Supportive care for new cancer therapies. *Curr Opin Oncol* 2021; 33: 287-94.
15. Weycker D, Li X, Edelsberg J, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic solid tumors. *J Oncol Pract* 2015; 11: 47-54.

16. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol* 2019; 21: 75-86.
17. Becker PS, Griffiths EA, Alwan LM, et al. NCCN guidelines insights: Hematopoietic growth factors, version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18: 12-22.
18. Okunaka M, Kano D, Matsui R, et al. Comprehensive analysis of chemotherapeutic agents that induce infectious neutropenia. *Pharmaceuticals* 2021; 14: 681-92.
19. Rapoport BL, Aapro M, Paesmans M, et al. Febrile neutropenia (FN) occurrence outside of clinical trials: occurrence and predictive factors in adult patients treated with chemotherapy and an expected moderate FN risk. Rationale and design of a real-world prospective, observational, multinational study. *BMC Cancer* 2018; 18: 917-24.
20. AJMC Evidence-Based Oncology. Guidelines in the management of febrile neutropenia for clinical practice. 2020; AJMC. <https://www.ajmc.com/view/guidelines-in-the-management-of-febrile-neutropenia-for-clinical-practice>.
21. Hassan BA, Yusoff ZB, Othman SB. A close look of neutropenia among cancer patients-risk factors and management. *Cancer Rep* 2021; 14: e15-15. (Online ahead of print).
22. Koinis F, NIntos G, Georgoulas V, Kotsakis A. Therapeutic strategies for chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumors. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16: 1505-19.
23. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93.
24. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections, version 1.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/infections.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/infections.pdf).
25. Heinz WJ, Buchheidt D, Christopheit M, et al. Diagnosis and empirical treatment of fever of unknown origin (FUO) in adult neutropenic patients: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2017; 96: 1775-92.s
26. Rasmy A, Amal A, Fotih S, Selwi W. Febrile neutropenia in cancer patient: epidemiology, microbiology, pathophysiology and management. *J Cancer Prev Curr Res* 2016; 5: 119-22.
27. Lalami Y, Klastersky J. Impact of chemotherapy-induced neutropenia (CIN) and febrile neutropenia (FN) on cancer treatment outcomes: an overview about well-established and recently emerging clinical data. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 120: 163-79.
28. Chan A, Verma S, Loibl S, et al. Reporting of myelotoxicity associated with emerging regimens for the treatment of selected solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 81: 136-50.
29. Kurtin S. Myeloid toxicity of cancer treatment. *Adv Pract Oncol* 2012; 3: 209-24.
30. Bohlius J, Aspro MS, Donnelly JP, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factors to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors: update 2020. [www.eortc.org/guidelines/](http://www.eortc.org/guidelines/).

GENFILGRAS® PEG 6 MG. PEGFILGRASTIM (FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS HUMANO RECOMBINANTE PEGILADO 6 mg / 6 mL. Indicación: Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos). CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas en E. Coli o a los excipientes. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: La aparición de síntomas respiratorios, tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento del recuento de granulocitos neutrófilos, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA). En estas circunstancias, deberá suspenderse la administración de pegfilgrastim, de acuerdo con el criterio del médico, quien indicará el tratamiento adecuado. El aumento del tamaño del bazo se ha presentado con frecuencia, pero generalmente ha sido asintomático. Los casos de ruptura del bazo han sido extraordinarios entre los donantes sanos y los pacientes, después de la administración de factores estimulantes de colonias de granulocitos. En algunos casos la ruptura del bazo ha tenido un desenlace fatal. Por consiguiente, el tamaño del bazo deberá ser controlado clínicamente (mediante ultrasonido). Se debe considerar la posibilidad de diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o dolor de hombro. El tratamiento con neulastim solo no evita la trombocitopenia ni la anemia, debidas al mantenimiento de las dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda el control regular del recuento de plaquetas y del hematocrito el pegfilgrastim no se debe usar para aumentar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá del esquema posológico recomendado. En la literatura se ha informado que los recuentos elevados de leucocitos son un factor pronóstico desfavorable en los pacientes con anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deberán tomar precauciones cuando indiquen pegfilgrastim a pacientes con anemia de células falciformes, deberán controlar los parámetros clínicos apropiados y el resultado de los análisis de laboratorio, además deberán estar atentos a la posible asociación de pegfilgrastim con el aumento del tamaño del bazo y las crisis vaso-oclusivas. En menos del 1% de los pacientes tratados con pegfilgrastim se han observado recuento de glóbulos blancos iguales o superiores a 100 x 10<sup>9</sup>/l. No se ha presentado ningún informe sobre la aparición de acontecimientos adversos atribuibles directamente a este grado de leucocitosis. Esta elevación de glóbulos blancos es transitoria, normalmente ocurre entre las 24 y 48 horas posteriores a su administración y es compatible con los efectos farmacodinámicos de pegfilgrastim. En caso de edema generalizado, hinchazón (que puede estar asociada a una disminución en la frecuencia de la orina), dificultad para respirar, sensación de plenitud abdominal y cansancio, consulte con su médico tratante. Registro Sanitario INVIMA 2014M-0015317. Almacenar entre 2 y 8°C. Mantener fuera del alcance de los niños. VENTA BAJO FÓRMULA MÉDICA. Fabricante INTAS PHARMACEUTICALS LTD. India, Importado por LAFRANCOL S.A.S Cali-Colombia. Bibliografía: 1. Data on file LAFRANCOL S.A.S. 2. American Pharmacists Association. Drug Information Handbook. Lexicomp.23 Edition. 2014.



#### MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO.

Este documento fue auspiciado por el laboratorio titular del registro sanitario y realizado por Estrategias y Eventos S.A.S., la responsabilidad de los conceptos, contenido e imagen es de los autores referenciados y de la casa editorial, y en ningún caso del laboratorio titular del registro sanitario. Mayor información, favor solicitarla a su representante de ventas o a la Dirección Médica del laboratorio titular del registro sanitario. Calle 108 # 51 - 45. Telf.: 742 2525. Bogotá, D.C.

El laboratorio titular del registro sanitario ha revisado la totalidad del contenido y verificado su contundencia con el registro sanitario aprobado.

ISSN 2011-5210

