



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Nº 651-2013-J/INEN

REPÚBLICA DEL PERÚ



RESOLUCION JEFATURAL



Lima, 31 de DICIEMBRE del 2013



VISTOS: El Informe N° 148-2013-DNCC-DICON/INEN, de fecha 27 de diciembre del 2013, suscrito por la Directora Ejecutiva del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y el Informe N° 147-2013-DIMED/INEN, emitido por el Director General de la Dirección de Medicina.



CONSIDERANDO:

Que, mediante Ley N° 28748 se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, con personería jurídica de derecho público interno con autonomía, entre otros, de carácter normativo, adscrito al Sector Salud, hoy Organismo Público Ejecutor;



Que, el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, tiene como misión proteger, promover, prevenir y garantizar la atención integral del paciente oncológico, dando prioridad a las personas de escasos recursos económicos; así como, controlar, técnica y administrativamente, a nivel nacional los servicios de salud de las enfermedades neoplásicas, y realizar las actividades de investigación y docencia propias del Instituto;



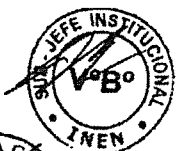
Que, el Reglamento de Organización y Funciones (ROF) del INEN aprobado con Decreto Supremo N° 001-2007-SA, precisa en el literal g) del Artículo 6° que es función general del INEN, el innovar, emitir y difundir, a nivel nacional, las normas, guías, métodos, técnicas, indicadores y estándares de los procesos de promoción de la salud, prevención de enfermedades neoplásicas, recuperación de la salud, rehabilitación y otros procesos relacionados específicamente con el campo oncológico;



Que, del mismo modo, el Artículo 24° del ROF precisa que la Dirección de Control del Cáncer es el órgano técnico-normativo encargado de planificar, proponer las normas y conducir, a nivel nacional, los procesos de promoción de la salud en el campo oncológico, de prevención de enfermedades neoplásicas, de epidemiología, de información para la salud, de investigación en oncología y de docencia y educación especializada en oncología; así como de conducir la formulación, sistematización y difusión de las normas técnicas oncológicas y de los estándares de calidad de los servicios de salud oncológicos a nivel nacional, a los que controla técnicamente en cumplimiento a las normas vigentes;



Que, como es de apreciarse de los documentos de vistos, la Dirección de Medicina, ha solicitado la aprobación de las GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA DE ENDOCRINOLOGÍA, DE GASTROENTEROLOGÍA, DE INFECTOLOGÍA, DE NEUMOLOGÍA y DE CARDIOLOGÍA, emitidas por el Departamento de Especialidades Médicas del INEN, las mismas que cuentan con los vistos buenos de las áreas competentes, correspondiendo



se genere el acto resolutivo respectivo, aprobándose las respectivas guías para su difusión y aplicación en cumplimiento de la norma precitada;



Con el visto bueno de la Sub Jefatura, Secretaria General, Dirección de Control del Cáncer, Dirección de Medicina, Dirección de Cirugía, Dirección de Radioterapia, Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento, Departamento de Oncología Médica, Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;



De conformidad con las atribuciones establecidas en la Resolución Suprema N° 008-2012-SA y el literal x) del Artículo 9° concordante con en el literal g) del Artículo 6° del Reglamento de Organización y Funciones del INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA;



SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Aprobar las siguientes Guías de Práctica Clínica de la Dirección de Medicina, correspondiente al Departamento de Especialidades Médicas:

1. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE ENDOCRINOLOGÍA.
2. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE GASTROENTEROLOGIA.
3. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE INFECTOLOGIA.
4. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE NEUMOLOGIA.
5. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE CARDIOLOGÍA.



Las mismas que han sido emitidas por el Departamento de Especialidades Médicas y que en anexo forman parte integrante de la presente resolución.



ARTÍCULO SEGUNDO: Encargar la difusión de la presente Resolución a la Dirección de Control del Cáncer en el marco de la autonomía normativa del INEN conforme a su Ley de creación.

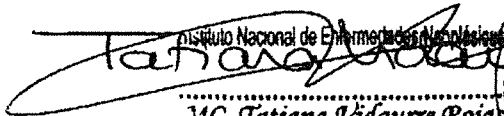


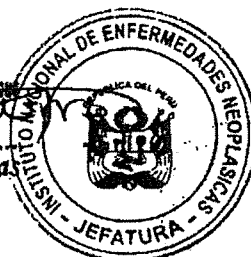
ARTÍCULO TERCERO: Disponer a la Oficina de Comunicaciones de la Secretaria General del INEN, la difusión de las Guías de Práctica Clínica aprobadas en el Portal Web Institucional, www.inen.sld.pe.



ARTÍCULO CUARTO: Déjese sin efecto las disposiciones que se opongan a la presente Resolución.

REGÍSTRESE, COMUNÍQUESE Y PUBLÍQUESE


M.C. Tatiana Vidaurre Rojas
Jefe Institucional





PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas

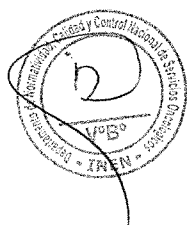


INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

DIRECCIÓN DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE INFECTOLOGÍA



Lima- Perú
2013

Jefa Institucional

M.C Tatiana Vidaurre Rojas

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Sub Jefe Institucional

Mg. Julio Abugattas Saba

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Directora General de la Dirección de Medicina

Dr. Henry Gómez Moreno

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

M.C Carlos Santos Ortiz

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

Autores:

Departamento de Especialidades Médicas

Revisión y validación

Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE VACUNACIÓN EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE MEDULA ÓSEA

I. FINALIDAD

Contribuir a disminuir la mortalidad y morbilidad de Infecciones inmuno prevenibles en Pacientes con Trasplante de Medula Ósea.

II. OBJETIVO

Optimizar las recomendaciones de vacunación en pacientes con trasplante de médula ósea en el INEN.

Uniformizar las indicaciones vacunación en pacientes con trasplante de médula ósea en el INEN.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Es de aplicación a nivel del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Los Institutos Regionales, y Hospitales que cuenten con servicios Oncológicos a nivel Nacional pueden aplicarla o citarla como referencia.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

Vacunaciones en Pacientes con Trasplante de Médula Ósea

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

Trasplante de Medula Ósea CIE Z94.8

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

- Trasplante de medula ósea autólogo (TMO autólogo): Retorno de precursores hematopoyéticos modificados, previamente recolectados, en un mismo individuo.
- Trasplante de medula ósea alogénico (TMO alogénico): Transferencia de precursores hematopoyéticos modificados de un individuo a otro.
- Enfermedad injerto contra el huésped (EICH): Daño tisular producido por la respuesta inmunológica celular del donador frente a los antígenos del huésped (TMO alogénico).
- Crónico cuando se presenta entre los 2 a 3 meses después del trasplante.

5.2. ETIOLOGÍA

La vacunación es la principal estrategia de prevención primaria de infecciones. Debido a los regímenes de inmunosupresión utilizados en los receptores de TMO, estos pacientes pierden la memoria inmunológica de exposición frente a infecciones y vacunas adquirida durante toda la vida. Las infecciones inmunoprevenibles pueden ocurrir durante la etapa temprana (30 a 100 días post trasplante) o durante la etapa tardía (mayor a 100 días). Las infecciones con recomendaciones para vacunación son las siguientes:

- Infecciones con mayor frecuencia o más severas en pacientes con TMO que en la población general: Streptococcus pneumoniae (Neumococo), Haemophilus influenza tipo B (Hib), virus influenza.
- Infecciones con indicación de vacunación en la población general: Tétanos, Difteria, Polio, Hepatitis B, Sarampión, Rubeola, Parotiditis.

- Infecciones con recomendación de vacunación en zonas endémicas (Perú): Hepatitis A.

5.3. FISIOPATOLOGÍA

La reconstitución inmune en el paciente con TMO puede durar de meses a años. La inmunidad humoral mediada por linfocitos B se recupera tempranamente (después de los 6 – 12 meses), mientras la inmunidad celular mediada por linfocitos T es de recuperación tardía (después de 1 – 2 años). La respuesta inmune se ve afectada en el paciente con EICH crónica debido a la mayor inmunosupresión utilizada y asplenia funcional.

La respuesta inmune frente a vacunas inactivadas o recombinantes es subóptima, debido a ello es necesario dosis mayores o adicionales para asegurar la inmunización del paciente.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las infecciones son la primera causa de muerte en el 8% de pacientes con TMO autólogo y entre 17 a 20% en TMO alogénico.

Infecciones fatales por Neumococo pueden ocurrir en la etapa temprana y tardía post trasplante. La incidencia de infección neumocócica invasiva es de 8.23 por 1 000 trasplantados y 20.8 por 1 000 trasplantados con EICH crónica.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

- Alto Riesgo de infecciones y pobre respuesta a la vacunación
 - Uso de Alemtuzumab
 - Uso de globulina antitímocítica
 - Enfermedad Injerto contra huésped
 - Uso de prednisona mayor a 0.5 Kg/día

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

- No se aplica

6.2. DIAGNÓSTICO

- No se aplica

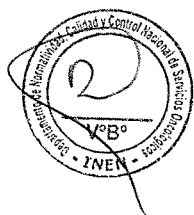
6.3. EXÁMENES AUXILIARES

- No se recomienda el dosaje de anticuerpos específicos de rutina
- El dosaje de Anticuerpos anti Australia para Hepatitis B y anticuerpos contra Sarampión están recomendados luego de la vacunación

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

- Precauciones estándar, principalmente higiene de manos y uso de barreras.
- Aislamiento en habitación individual, con presión positiva y filtros HEPA.
- Staff médico de trasplantes deben recibir vacunación contra influenza estacional anual. De requerir vacuna anti Polio, esta debe ser inactivada.
- Miembros de la familia del paciente trasplantado deberían recibir anualmente vacunación contra virus Influenza. En caso de EICH, familiares deberían recibir vacuna contra Sarampión/ Rubeola/ Parotiditis, Pertusis, Varicela (seronegativos). De requerir vacuna antipolio, esta debe ser inactivada.



6.4.2. Terapéutica

Vacunación (Anexo 1)

- Vacunación Tétanos, difteria y pertusis
 - Tipo de Vacuna: DTP acelular
 - Inicio: 6 meses post trasplante
 - Dosis: 03 dosis
 - Indicación: TMO autólogo y alogénico
- Vacunación Antineumocócica
 - Tipo de Vacuna: Conjugada y Polisacarida
 - Inicio: 6 meses post trasplante
 - Dosis: 03 dosis de vacuna conjugada seguida de 01 dosis de polisacarida
 - Indicación: TMO autólogo y alogénico sin EICH
- Vacunación contra Haemophilus influenza b
 - Tipo de Vacuna: Conjugada
 - Inicio: 6 meses post trasplante
 - Dosis: 03 dosis
 - Indicación: TMO autólogo y alogénico
- Vacunación contra Hepatitis B:
 - Tipo de vacuna: recombinante
 - Inicio: 6 meses post trasplante
 - Dosis: 03 dosis de 40 ug
 - Indicación: Pacientes con marcadores seronegativos para Hepatitis B, pacientes con solo Anti HBc total positivo, pacientes con Anti HBc total y Anti HBs positivo
- Vacunación contra Hepatitis A:
 - Tipo de vacuna: inactivada
 - Inicio: 6 meses post trasplante
 - Dosis: 02 dosis
 - Indicación: TMO autólogo y alogénico
- Vacunación contra Influenza:
 - Tipo de vacuna: inactivada
 - Inicio: 6 meses post trasplante
 - Dosis: 01 dosis anual
 - Indicación: TMO autólogo y alogénico
- Vacunación contra Polio virus:
 - Tipo de vacuna: inactivada (parenteral)
 - Inicio: 6 meses post trasplante
 - Dosis: 03 dosis
 - Indicación: TMO autólogo y alogénico
- Vacunación contra Sarampión, Rubeola y Parotiditis:
 - Tipo de vacuna: virus vivo atenuado
 - Inicio: 24 meses post trasplante
 - Dosis: 01 dosis
 - Indicación: TMO autólogo y alogénico sin EICH o sin drogas inmunosupresoras por lo menos 3 meses.
- Consideraciones especiales en vacunación en EICH:
 - Vacunación Antineumocócica: las 4 dosis deben ser de vacuna conjugada.



- Vacunación contra Sarampión, Rubeola y Parotiditis: No deben recibir vacuna mientras dure la EICH crónica o reciban drogas inmunosupresoras.

6.5. COMPLICACIONES

Reacciones adversas descritas para cada una de las vacunas mencionadas

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

- No aplica

6.7. FLUXOGRAMA

VII. ANEXOS

ANEXO 1

VACUNACIONES PACIENTES TMO

Vacunas	Tiempo Post Trasplante Medula Ósea Autólogo y Alogénico				
	6 meses	7 meses	8 meses	12 meses	>24 meses
TDpa (Tétanos, difteria, pertusis acelular)	X	X	X		
Haemophilus influenza	X	X	X		
Neumococo*	X	X	X	X	
Hepatitis B	X	X		X	
Hepatitis A	X			X	
Influenza Estacional**	X				
Polio Inactivada	X	X	X		
Sarampión, Rubeola y Paperas***					X

*03 primeras dosis vacuna Neumococo conjugada y cuarta dosis Neumococo polisacárido. Excepto en Pacientes con Enfermedad Injerto contra Huésped en quienes las 04 dosis deben ser de Neumococo conjugados.

** Vacuna para Influenza Estacional debe administrarse anualmente, de preferencia entre los meses de Febrero y Marzo.

***En pacientes sin EICH activa o que no reciban terapia inmunosupresora.

VACUNACIONES NO RECOMENDADAS EN PACIENTES TMO

Vacunas	Trasplante Medula Ósea Autólogo y Alogénico
BCG	Contraindicada
Polio Oral	Contraindicada
Salmonella typhi	Contraindicada

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); National Marrow Donor Program (NMDP); European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT); American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG); Infectious Disease Society of America (IDSA); Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI); Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Bone Marrow Transplant. 2009; 44(8):453-558.
2. Tomblyn M et al. Guidelines for Preventing Infectious Complications among HCT Recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2009, 15: 1143-1238
3. Löbermann M et al. Immunization in the adult immune compromised host. Autoimmunity Reviews. 2012, 11: 212–218.
4. Isturiz R. Vacunaciones de los Adultos. Asociación Panamericana de Infectología. Montevideo 1ªed. 2013.
5. Pickering L, Baker C, Freed G, et al. Immunization Programs for Infants, Children, Adolescents, and Adults: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2009; 49:817–40.
6. Ljungman P, Engelhard D, De la Cámara R. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2005;35(8):737-46.
7. Patel S, Ortín M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, Heath PT. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2007; 44(5):625-34.
8. Hilgendorf I et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. Vaccine. 2011; 29(16):2825-33.
9. Machado C. Reimmunization after hematopoietic stem cell transplantation. Expert Rev. Vaccines 2005; 4(2), 219–228.
10. Shetty A, Winter M. Immunization of children receiving immunosuppressive therapy for cancer or hematopoietic stem cell transplantation. Ochsner J. 2012; 12(3):228-43.



GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE NEUTROPENIA FEBRIL

I. FINALIDAD

Contribuir a disminuir la mortalidad y morbilidad por neutropenia febril en pacientes Oncológicos.

II. OBJETIVO

Estandarizar criterios diagnósticos, tratamiento y seguimiento de pacientes con Neutropenia febril.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Es de aplicación a nivel del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Los Institutos regionales y hospitales que cuenten con servicios oncológicos a nivel nacional pueden aplicarla o citarla como referencia.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN ADULTOS

4.1 NOMBRE Y CÓDIGO.

NEUTROPENIA FEBRIL CIE D.70

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

- Neutropenia:
 - Neutropenia Significativa ≤ 1000 neutrófilos/mm³.
 - Neutropenia Severa ≤ 500 neutrófilos/ mm³.
 - Neutropenia Muy Severa ≤ 100 neutrófilos/ mm³.
- Neutropenia Funcional o Cualitativa: Pacientes con neoplasias hematológicas que resultan de defectos cualitativos (compromiso de la fagocitosis o eliminación de patógenos) en los neutrófilos circulantes, independiente del conteo total de neutrófilos. Pacientes con neutropenia funcional febril deben ser considerados de riesgo aumentado para infecciones y complicaciones, y deben ser manejados de manera semejante a los pacientes neutropenico febriles.
- Episodio Febril: Cualquier medición de temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o dos controles $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en 1 hora

5.2. ETIOLOGÍA

Los neutrófilos son los encargados de combatir a las bacterias extracelulares no encapsuladas y a los hongos levaduriformes y filamentosos (Anexo 1).

5.3. FISIOPATOLOGIA

El Sistema Inmune en el ser humano cumple actividades vitales para la conservación de la especie, entre ellas combatir las infecciones. La actividad anti-infecciosa se logra gracias a

microorganismos infecciosos que atacan al ser humano. El defecto inmunológico más importante del componente fagocitario, denominado neutropenia, implica que la primera línea de defensa está comprometida exponiendo al huésped al desarrollo de infecciones graves por microorganismos relacionados.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El riesgo de desarrollar fiebre durante un curso de quimioterapia varía entre 40% y 70%. Cuando un paciente con neutropenia severa desarrolla fiebre se considera de origen infeccioso en el 60% de los casos o más; cuando se presenta en neutropenia muy severa, la infección implica bacteriemia en más del 20% de los casos; es decir que a mayor severidad de las neutropenias las infecciones son más graves. También se considera que a mayor duración de la neutropenia, los episodios febriles son más recurrentes y más variados en microorganismos.

5.5. FACTORES DE RIESGO

- Alto Riesgo: Presencia de las siguientes condiciones:
 - Neutropenia profunda (neutrófilos <100) prevista para > 7 días
 - Enfermedad oncológica no controlada (progresión)
 - Presencia de infiltrado pulmonar
 - Uso de Alemtuzumab
 - Mucositis $>$ grado 2
 - Uso de profilaxis antibiótica con quinolonas
- Bajo Riesgo: Ausencia de las condiciones descritas para Alto Riesgo

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

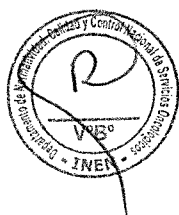
- Neutropenia febril microbiológicamente documentado:
 - Con bacteriemia/ fungemia
 - Sin bacteriemia/ fungemia
- Neutropenia febril clínicamente documentada: Foco infeccioso evidente (Ejemplo: Neumonía, celulitis, catéter venoso central) o sepsis.
- Solo Fiebre (Fiebre de Origen Indeterminado en neutropenia): Sin diagnóstico clínico o microbiológico.

6.2. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realizará en base al recuento de neutrófilos y la presencia de fiebre, como se estableció en la definición.

La evaluación inicial del paciente con neutropenia febril debe incluir:

- Anamnesis
- Historia oncológica y tratamiento quimioterápico previo y actual
- Uso de antibióticos recientes
- Uso de dispositivos invasivos
- Diagnósticos infecciosos previos
- Alergias medicamentosas
- Examen físico completo



6.3. EXAMENES AUXILIARES

- Hemograma, bioquímica sanguínea, examen completo de orina y urocultivo
- TAC de tórax, senos paranasales y abdomen
- Hemocultivos periféricos (por lo menos 02) y transcateter si tuviera catéter venoso central
- Si presenta diarrea: coprocultivo, búsqueda de toxina de Clostridium difficile, parasitológico seriado en heces, búsqueda de larvas de Strongyloides stercoralis en heces
- Exámenes para investigación diagnóstica complementaria si presentara signos y síntomas específicos:
 - Alteración Abdominal: Ecografía abdominal, TAC abdomen
 - Alteración Neurológica: TAC cerebral, punción lumbar y estudio de líquido cefalorraquídeo, Resonancia magnética cerebral
 - Lesiones Cutáneas-Mucosas: raspado de piel, biopsias

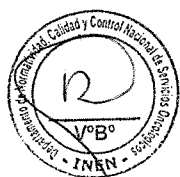
6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas Generales y Preventivas

- Precauciones estándar, principalmente higiene de manos y uso de barreras
- Aislamiento en habitación individual, idealmente con presión positiva y filtros HEPA

6.4.2. Terapéutica

- Tratamiento Antimicrobiano Empírico: Terapia antibiótica de amplio espectro para los focos infecciosos sospechados (inmediatamente después de la toma de cultivos para el diagnóstico etiológico). Debe iniciarse dentro de las 2 primeras horas de presentado el episodio febril. La demora del inicio en 24 horas se asocia con una mortalidad mayor del 50% de los pacientes y 48 horas con una mortalidad mayor de 80%.
- Inicio de Antimicrobiano Empírico (Anexo 2):
 - Elección: Piperacilina/Tazobactam 4.5g c/6h EV
 - Alternativa:
 - Cefepime 2g c/8h EV
 - Ceftazidima 2g c/8h EV + Amikacina 1g c/24h EV
- Reevaluación en 72 horas:
 - El paciente con NF deberá ser reevaluado luego de 72 horas del inicio del tratamiento empírico inicial, o en cualquier momento se tuviera empeoramiento clínico o evoluciona para sepsis grave (presencia de los criterios de sepsis + signos de disfunción orgánica – acidosis láctica, oliguria, hipotensión, alteración del nivel de conciencia) o choque séptico (presencia de los criterios de sepsis+ hipotensión arterial que no responde a reposición de volumen). En ese momento debe repetirse la evaluación diagnóstica inicial, con nueva colecta de hemocultivos, Radiografía de tórax y demás exámenes.
 - La reevaluación del esquema antimicrobiano empírico con 72 horas (o antes si es necesario) deberá considerar la asociación de un glicopeptido (Vancomicina) basado en posible diagnóstico clínico o microbiológico, de acuerdo con cada caso.



- Si el paciente evoluciona con resolución de la fiebre, con o sin resolución de la neutropenia, mantener el esquema antimicrobiano empírico inicial por 72 horas.
- Reevaluación en 96 horas: Si hubiera persistencia de la fiebre luego de 96 horas del inicio de la terapia antimicrobiana empírica, considerar infecciones concomitantes y considerar cobertura empírica de infección fúngica invasiva.
- Indicaciones del Uso de Vancomicina:
 - Infecciones relacionadas a catéter (sospecha clínica)
 - Presencia de secreción en el local de inserción o en el trayecto subcutáneo del catéter
 - Presencia de bacteriemia relacionada a la manipulación del catéter
 - Hemocultivos con resultados parciales con cocos Gram positivos, antes de la identificación final
 - Sepsis grave y choque séptico
 - Mucositis grado >1.
- Indicaciones de Terapia Antifúngica:
 - En el inicio del diagnóstico de la NF en paciente con antecedentes de enfermedad fúngica invasiva
 - Después de 96 horas de persistencia de fiebre y patrón tomográfico pulmonar sugestivo de enfermedad fúngica invasiva.
 - Neutropenia febril más de 7 días
 - Elección de Antifúngicos:
 - Anfotericina B deoxicolato
 - ✓ Si depuración de creatinina ≥ 50 ml/min
 - ✓ Dosis: 1mg/Kg/día
 - ✓ Administración: pre medicación, hidratación e infusión por lo menos 4 horas
 - Anfotericina B complejo Lipídico
 - ✓ Si depuración de Creatinina < 50 ml/min o incremento de depuración de Creatinina ≥ 15 ml/min del basal o si la reacción a la infusión de Anfotericina
 - ✓ Dosis: 5 mg/Kg/día
 - ✓ Administración: pre medicación, hidratación e infusión por lo menos 4 horas.
 - Caspofungina
 - ✓ Si presenta intolerancia a la Anfotericina B o Insuficiencia Renal
 - ✓ Dosis: Iniciar 75mg c/24h el primer día y luego 50mg c/24h
 - ✓ Indicado en pacientes neutropénicos y hemodinámicamente inestables
 - Voriconazol
 - ✓ Si paciente tiene galactomanano sérico positivo en ascenso más evidencia tomográfica de imágenes nodulares sospechosas de Aspergilosis.
 - ✓ Dosis: 6 mg/Kg c/12h el primer día y luego 4 mg/Kg c/12h .
- Terapia Antiviral
 - No hay indicación de tratamiento antiviral empírico en la NF

- Si presencia de lesiones cutáneo-mucosas sugestivas de herpes zoster o herpes virus – iniciar Aciclovir 15mg/Kg c/8h EV (infusión 1 hora)
- Frente a la sospecha de infecciones respiratorias virales: Comunicar al Comité de Control y Prevención de Infecciones para valorar toma de muestra de hisopado naso-faríngeo para la búsqueda de virus respiratorios
- De evidenciarse microbiológicamente el episodio de Neutropenia Febril entonces debe completarse antibiótico terapia específica.

6.4.3. Criterios de Alta

- Paciente clínicamente estable, sin foco aparente de infección ni mucositis importante, recuento de Neutrófilos $> 500 \text{ mm}^3$. En este caso se debe completar un mínimo de 7 días de tratamiento antibiótico, el cual puede pasarse a vía oral, para manejo domiciliario.

6.4.4. Pronóstico

- Según criterios señalados previamente

6.5. COMPLICACIONES:

- Hipotensión arterial o necesidad de droga vasoactiva
- Insuficiencia Respiratoria – $\text{PO}_2 \leq 60 \text{ mmHg}$ o intubación orotraqueal
- Ingreso a UCI
- Coagulación Intravascular Diseminada
- Alteración del estado de conciencia
- Insuficiencia Cardíaca congestiva con alteración en la radiografía de tórax
- Sangrado con indicación de transfusión
- Arritmia o alteraciones en el electrocardiograma con indicación de tratamiento
- Insuficiencia Renal con indicación de tratamiento
- Otras complicaciones clínicamente significativas

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

No se aplica

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. Clin Infect Dis. 2006 15;43(4):447-59
2. Cometta A, Kern WV, et al. International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research Treatment of Cancer. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. Clin Infect Dis. 2003 1;37(3):382-9
3. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis. 2001 15;33(8):1295-301.
4. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients



with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. Clin Infect Dis. 2011 15;52(4):e56-93.

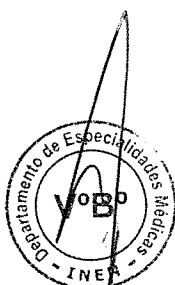
5. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008 15;46(12):1813-21.

VIII. ANEXOS

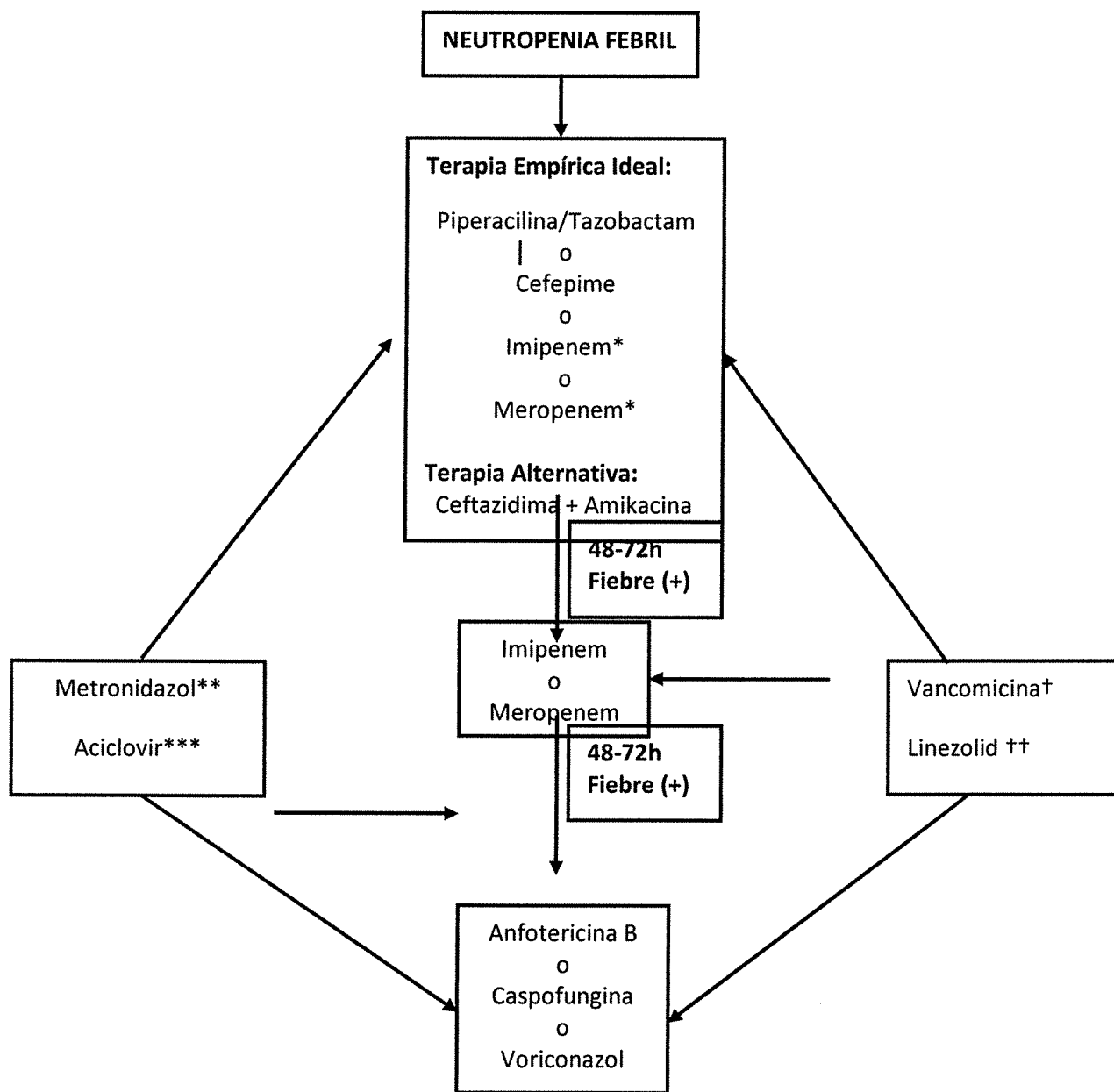
ANEXO 1

Microorganismos frecuentemente asociados a infecciones en neutropénicos

MICROORGANISMOS		
Bacterias extracelulares no encapsuladas	Bacilos Gram negativos aerobios	Enterobacterias: E. coli, K. pneumoniae, Enterobacter sp
		No Enterobacterias: Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter sp, S maltophilia
	Cocos Gram positivos aerobios	Staphylococcus aureus, Staphylococcus coagulasa negativo, Enterococcus faecalis, E. faecium
	Anaerobios	Clostridium difficile, C. perfringens, C. septicum
Hongos	Levaduriformes	Candida albicans, C. no albicans
	Filamentosos	Aspergillus sp., Mucor sp., Fusarium sp.



ANEXO 2



* Meropenem o Imipenem como terapia empírica en caso de Choque Séptico

** Adicionar Metronidazol de presentar foco gastrointestinal o diarrea

*** Adicionar Aciclovir de presentar Herpes Simple o Herpes Zoster

† Adicionar Vancomicina para cocos Gram positivos: Estafilococo aureus oxacilino resistente (MRSA) o Enterococo faecalis

†† Adicionar Linezolid para cocos Gram positivos: Estafilococo aureus oxacilino resistente (MRSA) con compromiso pulmonar o Enterococo faecium.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA PROFILAXIS ANTIMICROBIANA EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

I. FINALIDAD

Contribuir a disminuir la mortalidad y morbilidad de Profilaxis Antimicrobiana en Pacientes con Trasplante de Médula Ósea en pacientes oncológicos.

II. OBJETIVO

Optimizar las indicaciones y el uso de profilaxis antimicrobiana en pacientes con trasplante de médula ósea en el INEN.

Uniformizar las indicaciones y el uso de profilaxis antimicrobiana en pacientes con trasplante de médula ósea en el INEN

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Es de aplicación a nivel del Instituto de Enfermedades Neoplásicas. Los Institutos Regionales, y Hospitales que cuenten con servicios oncológicos a nivel nacional pueden aplicarla o citarla como referencia.

IV. PROCESO O PROCEDIMIENTO A ESTANDARIZAR

Profilaxis Antimicrobiana en Pacientes con Trasplantede Médula Ósea

4.1. NOMBRE Y CÓDIGO

Trasplante de Médula Ósea CIE Z94.8

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

Profilaxis Antimicrobiana: Uso de un antimicrobiano con el fin de prevenir la colonización o la infección sintomática en un huésped sensible, y también evitar el desarrollo de infecciones latentes.

Trasplante de médula ósea autólogo (TMO autólogo): Retorno de precursores hematopoyéticos modificados, previamente recolectados, en un mismo individuo.

Trasplante de médula ósea alogénico (TMO alogénico): Transferencia de precursores hematopoyéticos modificados de un individuo a otro.

Enfermedad injerto contra el huésped (EICH): Daño tisular producido por la respuesta inmunológica celular del donador frente a los antígenos del huésped (TMO alogénico). Crónico cuando se presenta entre los 2 a 3 meses después del trasplante.

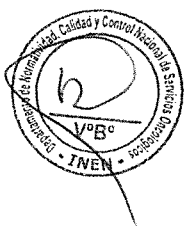
Día 0: Día de la infusión de los progenitores hematopoyéticos. Los días posteriores a dicha infusión son expresados con el signo "+" delante del número y los días previos con el signo "-".

D+: Donante con serología positiva para el microorganismo indicado

D-: Donante con serología negativa para el microorganismo indicado

R+: Receptor con serología positiva para el microorganismo indicado

R-: Receptor con serología negativa para el microorganismo indicado



5.2. ETIOLOGÍA

La etiología infecciosa en pacientes con TMO puede dividirse según el tiempo transcurrido desde el trasplante:

Fase I (< 15 – 45 días post TMO): Neutropenia prolongada y la alteración de las barreras mucocutáneas son el principal riesgo para bacteriemia e infecciones fúngicas invasivas por hongos levaduriformes, si la neutropenia continua pueden presentarse infecciones por hongos filamentosos. Además son frecuentes las reactivaciones virales (Herpes Simple Virus).

Fase II (30 – 100 días post TMO): Infecciones asociadas a la pérdida de inmunidad celular producida por la terapia inmunosupresora o la EICH. Las infecciones más frecuentes son las producidas por Herpes virus, en especial Citomegalovirus (CMV). Además pueden presentarse infecciones por Pneumocystis jiroveci y hongos filamentosos.

Fase III (>100 días post TMO): Pacientes con EICH crónica son las de mayor riesgo en esta etapa. Infecciones por Citomegalovirus, Las infecciones más frecuentes son: Virus Varicella Zoster, bacterias extracelulares encapsuladas (Anexo 1).

5.3. FISIOPATOLOGÍA

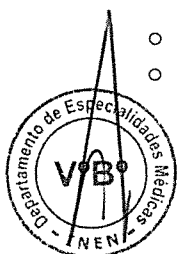
El uso de terapia inmunosupresora durante el acondicionamiento y durante el proceso de TMO tiene como consecuencia la alteración de las funciones de la inmunidad fagocitaria, celular y humoral, condición favorable para el desarrollo de infecciones bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias; además de alta probabilidad de reactivación de virus y parásitos.

5.4. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las infecciones son la primera causa de muerte en el 8% de pacientes con TMO autólogo y entre 17 a 20% en TMO alogénico.

5.5. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

- Alto Riesgo de infecciones
 - Uso de Alemtuzumab
 - Uso de globulina antitimocítica
 - Enfermedad Injerto contra huésped
 - Uso de prednisona mayor a 0.5 Kg/día
- Factores de Riesgo para CMV
 - CMV Temprana:
 - TMO alogénico D+/R-, D-/R+, D+/R+
 - CMV Tardía:
 - TMO alogénico con EICH crónica
 - Uso de corticoides
 - Conteo de CD4 menor de 50 mm³



- Injerto: sangre de cordón umbilical o HLA Haploidentico
- Uso de globulina antimocítica

5.5.1. Medio Ambiente

5.5.2. Estilos de Vida

5.5.3. Factores hereditarios

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1. CUADRO CLÍNICO

- No se aplica

6.2. DIAGNÓSTICO

- No se aplica

6.3. EXÁMENES AUXILIARES

- Serología IgG e IgM para Citomegalovirus, Serología IgG e IgM para Herpes virus humano 1 y 2, Serología IgG e IgM para virus Varicella zoster pre trasplante.
- Galactomanano sérico pre y durante el trasplante.
- TAC tórax y PPD pre trasplante.
- PCR Cuantitativo para Citomegalovirus.
- Examen parasitológico seriado en heces, búsqueda de Strongyloides stercoralis en heces pre trasplante.

6.4. MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1. Medidas generales y preventivas

- Precauciones estándar, principalmente higiene de manos y uso de barreras
- Aislamiento en habitación individual, con presión positiva y filtros HEPA
- Staff médico de trasplantes deben recibir vacunación contra influenza estacional anual. De requerir vacuna anti Polio, esta debe ser inactivada
- Miembros de la familia del paciente trasplantado deberían recibir anualmente vacunación contra virus Influenza. En caso de EICH, familiares deberían recibir vacuna contra Sarampión/ Rubeola/ Parotiditis, Pertusis, Varicela (seronegativos). De requerir vacuna anti Polio, esta debe ser inactivada.

6.4.2. Terapéutica

- **Profilaxis antibacteriana:**

- Indicaciones: Todos los pacientes con TMO.
- Antibiótico:
 - Primera elección: Levofloxacina 500mg VO c/24h
 - Alternativas: Ciprofloxacina 500mg VO c/12h
- Inicio: Día -2
- Termina: Recuperación de neutropenia o inicio de antibioticoterapia para neutropenia febril.
- Luego del Día +100, solo pacientes con EICH crónica podrían continuar profilaxis antibiótica.

- **Profilaxis Antiviral:**



- Citomegalovirus (CMV):
 - TMO alogénico D+/R-, D-/R+, D+/R+ y en EICH:
 - ✓ Primera elección: Valganciclovir 900mg VO (Inducción: c/12h por 5-7 días; Mantenimiento: Diario hasta D+100)
 - ✓ Alternativas:
 - Aciclovir 800mg VO 4 veces/día ó 10mg/Kg/dosis (500mg/m²) EV c/8h, con monitorización de PCR para Citomegalovirus en sangre semanal
 - Ganciclovir 5mg/Kg/dosis EV (Inducción: c/12h por 5-7 días; Mantenimiento: Diario hasta D+100)
 - ✓ Inicio Día -2
 - ✓ Termina: Día +100
 - TMO autólogo y alogénico D-/R-
 - ✓ Antiviral: Aciclovir 400mg VO c/12h con monitorización de PCR en sangre para Citomegalovirus semanal
 - ✓ Inicio: Día 0
 - ✓ Termina: Día +100
- Herpes Virus Simple (HVS)
 - Indicación: TMO alogénico R+ para HVS. No está indicada la profilaxis para D+ y R-.
 - Antiviral: Aciclovir 400mg VO c/12h
 - Inicio: Día -2
 - Termina: Día +30 (Se puede prolongar la profilaxis más del D +30 si paciente presenta infecciones por HVS recurrentes)
 - Si paciente recibe profilaxis para CMV con Ganciclovir o Valganciclovir, no es necesaria la profilaxis para HVS
- Virus Varicella zoster (VVZ)
 - Indicación: TMO alogénico y autólogo con serología positiva para Virus Varicella Zoster (VVZ).
 - Antiviral: Aciclovir 400mg VO c/12h
 - Inicio: Día -2
 - Termina: 1 año (Se puede prolongar la profilaxis más 1 año si paciente presenta EICH o si requiere inmunosupresión)
 - Si paciente recibe profilaxis para CMV con Ganciclovir o Valganciclovir, no es necesaria la profilaxis para VVZ
- Profilaxis Antifúngica:
 - TMO alogénico o EICH
 - Antifúngico:
 - ✓ Elección: Posaconazol 200mg VO c/8h (pacientes usando Ciclosporina, Vincristina, Busulfán, Tacrolimus, Sirolimus: no pueden utilizar Posaconazol debido a las interacciones con estos medicamentos)

- ✓ Alternativa: Fluconazol 400mg/día VO o EV
 - Inicio: Día +1 (Posaconazol) Día -2 (Fluconazol)
 - Terminó: Día +30 (Mas de 7 días con conteo de neutrófilos > 1000 cel / mm³)
- TMO autólogo
 - Fluconazol 400mg/día VO o EV
 - Inicio: Día -2
 - Terminó: Día +30 (Mas de 7 días con conteo de neutrófilos >1000 cel/mm³)
- Profilaxis para *Pneumocystis jirovecii* y *Toxoplasma gondii*
 - Indicación: TMO autólogo y alogénico
 - Cotrimoxazol (Trimetoprim/ Sulfametoxazol) 800mg/160mg 3 veces/semana
 - Inicio: Día +12
 - Terminó: 6 meses
 - Puede continuarse la profilaxis más de 6 meses, mientras dure el tratamiento inmunosupresor
- Profilaxis para *M. tuberculosis*
 - Los casos serán evaluados individualmente por el servicio de Infectología
- Profilaxis para *Strongyloides stercoralis*
 - Indicación: TMO autólogo y alogénico:
 - Ivermectina gotas 0.6% 200ug/Kg/día VO (30 gotas = 6mg) por 02 días consecutivos y repetir en 01 semana. No exceder 50 gotas/día
 - Inicio: Antes del TMO

6.5. COMPLICACIONES

- Las reacciones adversas descritas para cada uno de los medicamentos mencionados

6.6. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

- No se aplica



6.7. FLUXOGRAMA

VII. ANEXO

ANEXO



MICROORGANISMOS



Bacterias extracelulares encapsuladas	Bacilos Gram negativos aerobios	<i>Haemophilus influenza</i>
	Cocos Gram positivos aerobios	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
	Cocos Gram negativos aerobios	<i>Neisseria meningitidis</i>
Hongos	Levaduriformes	<i>Candida albicans</i> , <i>C. no albicans</i>
	Filamentosos	<i>Aspergillus sp.</i> , <i>Mucor sp.</i> , <i>Fusarium sp.</i>

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR); National Marrow Donor Program (NMDP); European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT); American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT); Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG); Infectious Disease Society of America (IDSA); Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA); Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI); Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Bone Marrow Transplant. 2009; 44(8):453-558.
2. Meijer E, Boland GJ, Verdonck LF. Clin Microbiol Rev. 2003;16(4):647-57. Prevention of cytomegalovirus disease in recipients of allogeneic stem cell transplants.
3. Zaia J. Prevention of cytomegalovirus disease in hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis. 2002; 35(8):999-1004.
4. Karthaus M. Prophylaxis and treatment of invasive aspergillosis with voriconazole, posaconazole and caspofungin: review of the literature. Eur J Med Res. 2011;16(4):145-52.
5. Döring M, Müller C, Johann P, et al. Analysis of posaconazole as oral antifungal prophylaxis in pediatric patients under 12 years of age following allogeneic stem cell transplantation. BMC Infect Dis. 2012; 12:263.
6. Tonini J, Thiébaud A, Jourdil JF, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients who develop gastrointestinal graft-versus-host disease. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(10):5247-52.
7. Rely K, Alexandre PK, Escudero GS. Costo Efectividad de Posaconazol versus Fluconazol/Itraconazol en el Tratamiento Profiláctico de las Infecciones Fúngicas Invasivas en México Value Health. 2011;14(5 Suppl 1):S39-42
8. Yahav D. Antiviral prophylaxis in haematological patients: systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2009; 45(18):3131-48.



9. Vázquez L, Carreras E, Serrano D, Jarque I, Mensa J, Barberán J. Rev Esp Quimioter. 2012;25(4):299-304. Antifungal prophylaxis in the haematological patient: a practical approach.
10. De la Torre-Cisneros J, Fariñas MC, Castón JJ, Aguado JM, et al. GESITRA-SEIMC/REIPI recommendations for the management of cytomegalovirus infection in solid-organ transplant patients. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(10):735-58.
11. Abdala E, et al. Prophylaxis of fungal infections in transplant patients. Clinics (Sao Paulo). 2012;67(6):681-4.
12. Rabagliati R, Santolaya E. Profilaxis antifúngica en niños y adultos sometidos a trasplante de órganos sólidos y de precursores hematopoyéticos. Rev Chilena Infectol. 2012;29 Suppl 1:S11-8.
13. Ljungman P, et al. Management of CMV infections: recommendations from the infectious diseases working party of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2004 Jun;33(11):1075-81.
14. Kontoyiannis D. Antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: the unfinished tale of imperfect success. Bone Marrow Transplant. 2011;46(2):165-73.
15. Ljungman P. Bone Marrow Transplant. CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation. 2008;42 Suppl 1:S70-S72.

