

Manejo del paciente con neutropenia de bajo riesgo y fiebre

Montserrat Batlle y Natalia Lloveras

Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

La conducta clásica ante un episodio febril en un paciente neutropénico por quimioterapia ha consistido, durante años, en el ingreso hospitalario y la administración de antibioterapia empírica de amplio espectro por vía intravenosa. Sin embargo, desde finales de la década de los ochenta, se ha establecido que no todos los episodios de neutropenia comportan el mismo riesgo de complicaciones. Estos pacientes con fiebre y neutropenia de bajo riesgo, es decir, sin foco infeccioso claro, sin criterios de sepsis grave y con una duración esperada de la neutropenia inferior a 7-10 días, podrían beneficiarse de un tratamiento antibiótico ambulatorio por vía oral o, en su defecto, por vía intravenosa mediante bombas de perfusión en el propio domicilio del paciente.

En este trabajo se analiza la situación actual de estas nuevas modalidades de tratamiento, que tienen como objetivos mejorar la calidad de vida de los pacientes y optimizar los recursos y costes sanitarios.

Palabras clave: Fiebre. Bajo riesgo. Tratamiento ambulatorio. Calidad de vida.

Management of low-risk febrile patients with neutropenia

For years the classical approach to febrile episodes in patients with chemotherapy-induced neutropenia consisted of hospital admission and intravenous administration of broad-spectrum antibiotics. However, since the end of the 1980s, it has been known that not all episodes of neutropenia carry the same risk of developing complications. These low risk febrile patients with neutropenia, that is, those without a clear focus of infection, without criteria for severe sepsis, and with an expected duration of neutropenia of less than 7-10 days, could benefit from outpatient oral antibiotic therapy or, failing this, from intravenous administration through a perfusion pump in the home.

The present study analyzes the current situation of the new treatment modalities that aim to improve patients' quality of life and to optimize healthcare resources and costs.

Key words: Fever. Low risk. Outpatient treatment. Quality of life.

Introducción

La fiebre asociada a la neutropenia es una complicación frecuente de la quimioterapia empleada en el tratamiento de las neoplasias. En el año 1966, Bodey et al¹ describieron que el número de episodios infecciosos y su morbimortalidad se relacionaban con la intensidad y la duración de la neutropenia. La fiebre en el contexto de un episodio de neutropenia aparece en el 10-50% de los pacientes con tumores sólidos, y en más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas. Condiciona complicaciones médicas graves en el 21-27% de los episodios y una mortalidad que oscila entre el 4 y el 30%².

La conducta clásica ante una neutropenia febril consiste en hospitalizar al paciente y administrar un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro por vía parenteral hasta la resolución de la fiebre y de la neutropenia³. En las últimas décadas, el desarrollo de nuevos y eficaces antibióticos ha comportado un importante descenso de la morbimortalidad de los episodios de neutropenia febril³. De igual modo, el desarrollo de los factores estimuladores de colonias granulocitarias (G-CSF) ha contribuido a disminuir la gravedad de las infecciones, al acortar la duración de la neutropenia⁴.

El tratamiento de los episodios febriles en el paciente neutropénico comporta un elevado coste económico, tanto por la medicación administrada como por la estancia hospitalaria⁵, en detrimento de la calidad de vida del paciente. Por ello, la observación realizada por Talcott et al⁶ de que no todos los episodios de neutropenia presentan el mismo riesgo de complicaciones (tabla 1), posibilitó que un buen número de pacientes neutropénicos con fiebre pudieran beneficiarse de pautas de tratamiento ambulatorio. Dichas pautas fueron posibles gracias al desarrollo de nuevos antibióticos por vía oral, dotados de un espectro antibacteriano suficientemente amplio y una excelente biodisponibilidad, y de antibióticos intravenosos que, por su larga vida media, podían ser administrados en una única dosis diaria.

Estas nuevas pautas de tratamiento presentan claras ventajas (tabla 2), como las siguientes: una mejor calidad de vida al reducir el tiempo de hospitalización, un menor riesgo de desarrollar infecciones nosocomiales con microorganismos multiresistentes, una menor ocupación de ca-

Correspondencia: Dra. M. Batlle Massana.
Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia.
Hospital Germans Trias i Pujol.
Ctra. de Canyet, s/n. 08916 Badalona (Barcelona). España.
Correo electrónico: mbatlle@iconcologia.net

TABLA 1. Clasificación de grupos de riesgo según Talcott et al⁶

Grupo	Características clínicas	Incidencia de complicaciones	Incidencia de mortalidad
I	Paciente neutropénico que presenta fiebre durante el ingreso hospitalario	35%	9%
II	Paciente neutropénico en régimen ambulatorio con comorbilidad	33%	12%
III	Paciente neutropénico en régimen ambulatorio con neoplasia no controlada	21%	14%
IV	Paciente neutropénico en régimen ambulatorio con neoplasia controlada y sin comorbilidad	5%	0%

TABLA 2. Ventajas y desventajas del manejo ambulatorio del paciente neutropénico con fiebre

Ventajas	Desventajas
Menor coste (en especial si se realiza por vía oral)	Riesgo potencial de presentar complicaciones graves en casa
Menos sobreinfecciones por patógenos nosocomiales multirresistentes	Riesgo de intolerancia (si tratamiento oral)
Mejor calidad de vida para el paciente del tratamiento	Inadecuada vigilancia de respuesta y toxicidad
Menor presión asistencial	Necesidad de cuidador

mas hospitalarias y un menor coste asistencial. Sin embargo, también comportan la desventaja de la pérdida del control directo del paciente que la hospitalización ofrece, y con ello la imposibilidad de detectar precozmente complicaciones graves o reacciones adversas, una inadecuada respuesta al tratamiento o el incumplimiento de la prescripción por parte del paciente.

Manejo del paciente de bajo riesgo

Los aspectos relativos a la valoración del riesgo de un paciente neutropénico mediante el empleo de diversas escalas⁷⁻¹⁰ son tratados ampliamente en otro apartado de esta monografía, por lo que no serán analizados en éste, orientado específicamente al manejo del paciente de bajo riesgo.

Decisión de efectuar un tratamiento ambulatorio-domiciliario

Antes de prescribir un tratamiento ambulatorio de un episodio febril en un paciente de bajo riesgo debe valorarse si se cumplen dos requisitos fundamentales:

1. Que se trate de un episodio febril de bajo riesgo. Ello implica que no haya foco infeccioso (excepto si procede de un catéter o de vías urinarias) y criterios de sepsis grave (hipoperfusión cutánea, datos clínicos o biológicos de disfunción de un órgano, hipotensión o acidosis láctica). En ambos casos estaría indicado el ingreso hospitalario del paciente y un tratamiento convencional^{11,12}.

2. Que las condiciones sociales del paciente permitan realizar un tratamiento ambulatorio (residencia cercana al hospital, teléfono en el domicilio, cuidador responsable las 24 h del día, capacidad de entender y seguir las indicaciones médicas)¹³.

Elección de la pauta antibiótica ambulatorio-domiciliaria

Para la elección de dicha pauta deben valorarse 5 aspectos:

1. Los gérmenes más esperables en este subgrupo de pacientes. Los pacientes de bajo riesgo presentan mucositis de baja intensidad. Ello implica un menor riesgo de infecciones por estreptococos y enterobacterias. Los pocos estudios que han analizado la etiología de las infecciones en estos pacientes ponen de manifiesto pocos aislamientos positivos y resultados poco concluyentes¹⁴. Freifeld et al⁷ describieron una frecuencia idéntica de grampositivos y negativos y Kern et al⁸, un predominio de infecciones por gramnegativos. Por todo ello, la pauta antibiótica empírica debería ser activa frente a ambos tipos de patógenos.

2. El empleo de algún antibiótico profiláctico. Normalmente, los pacientes de bajo riesgo no reciben pautas profilácticas. Su administración, en especial si se trata de fluoroquinolonas, dificultará el manejo ambulatorio del episodio, ya que todas las pautas basadas en quinolonas quedarán excluidas, lo que obliga al empleo de antibióticos por vía parenteral.

3. La presencia de una infección documentada en un episodio de neutropenia previo. Esta eventualidad prácticamente excluye un tratamiento por vía oral, ya que la infección previa y el empleo de antibióticos de amplio espectro facilitarían la selección de patógenos resistentes que pueden ser los responsables del actual episodio febril¹².

4. La disponibilidad en el centro de una unidad de atención domiciliaria. Dichas unidades permiten el empleo domiciliario de antibióticos por vía parenteral con esquemas tan efectivos como los empleados en el hospital.

5. La capacidad del paciente de desplazarse diariamente al hospital. En los casos en que ello sea factible, podrá plantearse el empleo de antibióticos por vía parenteral en dosis diaria única.

Tratamientos por vía oral

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos que comparan el tratamiento empírico oral frente al intravenoso en estos pacientes. Un reciente metaanálisis^{15,16} (tabla 3) aglutina los ensayos aleatorizados que comparaban el uso de regímenes antibióticos orales con la antibioterapia intravenosa en episodios de fiebre en pacientes neutropénicos de bajo riesgo realizados desde el año 1989 hasta 1999. Se analizaron 15 ensayos^{8,16-29}, 13 de los cuales estaban publicados. La selección de pacientes de bajo riesgo fue el factor más heterogéneo, dado que estos estudios se usaron para desarrollar las escalas de riesgo actuales. No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad por cualquier causa, ni en la efectividad del tratamiento, entre una opción u otra. En cuanto al tipo de antibioterapia escogida, los antibióticos más utilizados fueron quinolonas en monoterapia (ofloxacino 400-800 mg/día, ciprofloxacino 1.000-2.250 mg/día) (6 estudios)^{22,24,25,27-29} o en combinación con una penicilina activa frente a grampositivos (amoxicilina-ácido clavulánico a dosis máxima de

TABLA 3. Resumen de estudios comparativos entre antibioterapia oral e intravenosa en pacientes neutropénicos de bajo riesgo

Estudio	Antibiótico oral (n)	Antibiótico intravenoso (n)	Tratamiento v.o.	Eficacia ^a
				v.o. n (%) / i.v. n (%)
Flaherty et al ²⁹ , 19892	Ciprofloxacino + Azlocilina ^b (49)	Ceftazidima + amikacina (30)	Hosp	20 (40,8%)/15 (50,0%)
Freifeld et al ⁷ , 1999	Ciprofloxacino + Amoxi-Clav (116)	Ceftazidima (116)	Hosp	82 (70,7%)/69 (59,5%)
Giamarellou et al ²⁸ , 2000	Ciprofloxacino ² (124)	Ceftazidima + amikacina (124)	Hosp	62 (50,0%)/62 (50,0%)
Hidalgo et al ²⁷ , 1999	Ofloxacino (48)	Ceftazidima + amikacina (47)	Ambul	38 (79,2%)/41 (87,2%)
Innes et al ²⁶ , 2003	Ciprofloxacino + Amoxi-Clav (66)	Gentamicina + tazocel (60)	Ambul	56 (84,8%)/54 (90,0%)
Kern et al ⁸ , 1999	Ciprofloxacino + Amoxi-Clav (161)	Ceftriaxona + amikacina (151)	Hosp	138 (85,7%)/28 (84,8%)
Malik et al ²⁵ , 1992	Ofloxacino (60)	Amika + betalactámico (62)	?	32 (53,3%)/33 (53,2%)
Mullen et al ²⁴ , 1999	Ciprofloxacino ^b (40)	Ceftazidima (33)	Ambul	32 (80,0%)/26 (78,8%)
Paganini et al ²³ , 2000	Cefixima (74)	Ceftriaxona-amika (80)	Hosp	73 (98,6%)/78 (97,6%)
Petrilli et al ²² , 2000	Ciprofloxacino (59)	Ceftriaxona (57)	Ambul	49 (83,1%)/43 (75,4%)
Rolston et al ²¹ , 1995	Ciprofloxacino + Amoxi-Clav (89)	Aztreonam + clindamicina (90)	Ambul	80 (89,9%)/78 (86,7%)
Rubenstein et al ²⁰ , 1993	Ciprofloxacino + clindamicina (40)	Aztreonam + clindamicina (43)	Ambul	35 (87,5%)/41 (95,3%)
Samonis et al ¹⁹ , 1997	Ampi-sulbactam + Cipro (82)	Ceftazidima + amikacina (91)	Ambul	75 (91,5%)/83 (91,2%)
Shenep et al ¹⁸ , 2001	Cefixime (95)	A+ T + V o C + V ^c (95)	Hosp	72 (75,8%)/73 (76,8%)
Velasco et al ¹⁷ , 1995	Ciprofloxacino + penicilina G (55)	Amika + Carbe o Vanco (48)	Ambul	52 (94,5%)/45 (93,8%)

^aDesaparición de la fiebre en 24 h y estabilidad durante 72 h, que implica ausencia de muerte, recurrencia o empeoramiento clínico o cambio en el tratamiento asignado. ^bTratamiento inicial con una dosis de antibiótico intravenoso. ^cAminoglucósido + ticarcilina + vancomicina o ceftazidima + vancomicina.

Amoxi: amoxicilina; Clav: ácido clavulánico; Amp: ampicilina; Amika: amikacina; Cefta: ceftazidima; Cipro: ciprofloxacino; Carbe: carbenicilina; Vanco: vancomicina; Hosp: paciente hospitalizado; Ambul: paciente ambulatorio.

1.500-1.875 mg/día). Resultó evidente, en la gran mayoría de los estudios, que la antibioticoterapia oral favorece los efectos adversos gastrointestinales, hecho que puede entorpecer el correcto seguimiento del tratamiento, a diferencia de cuando se administra por vía intravenosa. Si bien parece prudente administrar un agente más activo frente a bacterias grampositivas, dado el aumento de éstas en muchas instituciones, el metaanálisis no halló diferencias entre los regímenes con quinolonas solas o en combinación.

No hay estudios suficientes para valorar el papel de las quinolonas de nueva generación más activas frente a grampositivos en estos esquemas. En un reciente estudio³⁰, publicado en 2004, se comparó levofloxacino (500 mg/día) con piperacilina/tazobactam (4,5 g/8 h) en pacientes neutropénicos de bajo riesgo. A pesar de ser una muestra relativamente pequeña, no se observaron diferencias significativas en cuanto a eficacia, si bien hubo un episodio mortal por shock séptico en el grupo de tratamiento oral. Se debería analizar si la dosis de levofloxacino fue inferior a la que debería utilizarse en estos pacientes (500 mg/12 h). Geddes et al, en un estudio realizado en 1999, no tuvieron ningún caso mortal con la dosis de levofloxacino dos veces al día, pero el estudio se realizó en pacientes no neutropénicos³¹. Se conocen algunos estudios no comparativos sobre el uso de moxifloxacino³² que

sugieren su eficacia en el tratamiento de la neutropenia febril en el sujeto de bajo de riesgo. Se dispone de otros antibióticos con excelente biodisponibilidad oral y activos frente a grampositivos y negativos (tabla 4) que podrían emplearse en diversas asociaciones (tabla 5) en estos pacientes, pero no se dispone de información sobre su eficacia.

La toxicidad de estos regímenes consiste principalmente en molestias gastrointestinales que, en la mayoría de casos, no obligan a suspender el tratamiento.

Tratamiento por vía parenteral

En las instituciones que dispongan de una unidad de atención domiciliaria, o en en los casos en que el paciente pueda desplazarse diariamente al hospital, es factible plantearse el empleo de una serie de antibióticos de probada eficacia que pueden administrarse cada 24 h o mediante bombas de perfusión. Entre los primeros destacan ceftriaxona, amikacina, gentamicina y teicoplanina, que solos o asociados permiten tratar la gran mayoría de patógenos esperables en estos pacientes de bajo riesgo. Entre los segundos, el antibiótico más empleado ha sido piperacilina/tazobactam por su estabilidad superior a 24 h en soluciones poco diluidas³³, si bien también se han empleado imipenem y ceftazidima con la misma finalidad^{34,35}. No

TABLA 4. Antibióticos potencialmente útiles para el tratamiento en régimen ambulatorio de los episodios de neutropenia febril en pacientes de bajo riesgo

Vía	Antibiótico	Dosis	Actividad	
			Grampositivos	Gramnegativos
Parenteral	Ceftriaxona	1-2 g/día	+/-	+
	Ertapenem	1 g/día	+/-	+
	Teicoplanina	400 mg/día	+	-
	Amikacina	15 mg/kg/día	-	+
Oral	Levofloxacino	500 mg /día	+/-	+
	Ciprofloxacino	500 mg/día	-	+
	Moxifloxacino	400 mg/día	+	+/-
	Ceftibuteno	400 mg/12-24 h	-	+
	Cefixima	200-400 mg/día	-	+
	Amoxicilina-clavulánico	875 mg/8-12 h	+	+/-
	Clindamicina	300 mg/8 h	+/-	-
	Linezolid	600 mg/12 h	+	

25. Malik IA, Abbas Z, Karim M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet*. 1992;339:1092-6.
26. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer*. 2003;89:43-9.
27. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, Trigo JM, Colomer R, Perea S, et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer*. 1999;85:213-9.
28. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, Busch W, Voulgarelis M, Antoniadou A, et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:3264-71.
29. Flaherty JP, Waitley D, Edlin B, George D, Arnow P, O'Keefe P, et al. Multicenter, randomized trial of ciprofloxacin plus azlocillin versus ceftazidime plus amikacin for empiric treatment of febrile neutropenic patients. *Am J Med*. 1989;87:278S-82S.
30. Cornely OA, Wicke T, Seifert H, Bethé U, Schwonzen M, Reichert D, et al. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: a randomized controlled multicenter trial in patients with febrile neutropenia. *Int J Hematol*. 2004;79:74-8.
31. Geddes A, Thaler M, Schonwald S, Harkonen M, Jacobs F, Nowotny I. Levofloxacin in the empirical treatment of patients with suspected bacteraemia/sepsis: comparison with imipenem/cilastatin in an open, randomized trial. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44:799-810.
32. Chamilos G, Bamias A, Efstathiou E, Zorzou PM, Kastiris E, Kostis E, et al. Outpatient treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients using oral moxifloxacin. *Cancer*. 2005;103:2629-35.
33. Fernández-Avilés F, Carreras E, Gallego C, Hernando A, Segura S, García L, et al. At-home management of pancytopenic phase after autologous stem-cell transplantation (ASCT) for haematological malignancies: a single-centre experience. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35 Suppl 2:163.
34. Gilbert DN, Dworkin RJ, Raber SR, Legget JE. Outpatient parenteral antimicrobial-drug therapy. *N Engl J Med*. 1997;337:829-38.
35. Mendoza-Ruiz de Zuazu H, Casas-Arrate J, Martínez-Martínez C, De la Maza I, Regalado de Los Cobos J, Cia-Ruiz JM. Antibioterapia intravenosa en domicilio. Estudio de 515 casos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:396-401.
36. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-51.