

Gobierno de La Rioja
www.larioja.org



TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

**SERVICIOS DE ONCOLOGÍA MÉDICA, ENFERMEDADES
INFECCIOSAS, HEMATOLOGÍA, MEDICINA INTERNA,
URGENCIAS, HOSPITALIZACIÓN A DOMICILIO,
MICROBIOLOGÍA y FARMACIA HOSPITALARIA.**

HOSPITAL SAN PEDRO

ABRIL 2012



Grupo de trabajo

Oncología Médica

Alfonso Martín Carnicero
Edelmira Vélez de Mendizábal

Enfermedades Infecciosas

Mercedes Sanz Franco
José Antonio Oteo Revuelta

Hematología

M^a Pilar Rabasa Baraibar

Farmacia Hospitalaria

M^a Ascensión Alfaro Olea

Microbiología

Estíbaliz Ugalde Zárraga

Urgencias

Pedro Marco Aguilar

Hospitalización a Domicilio

Francisco Antón Botella

Medicina Interna

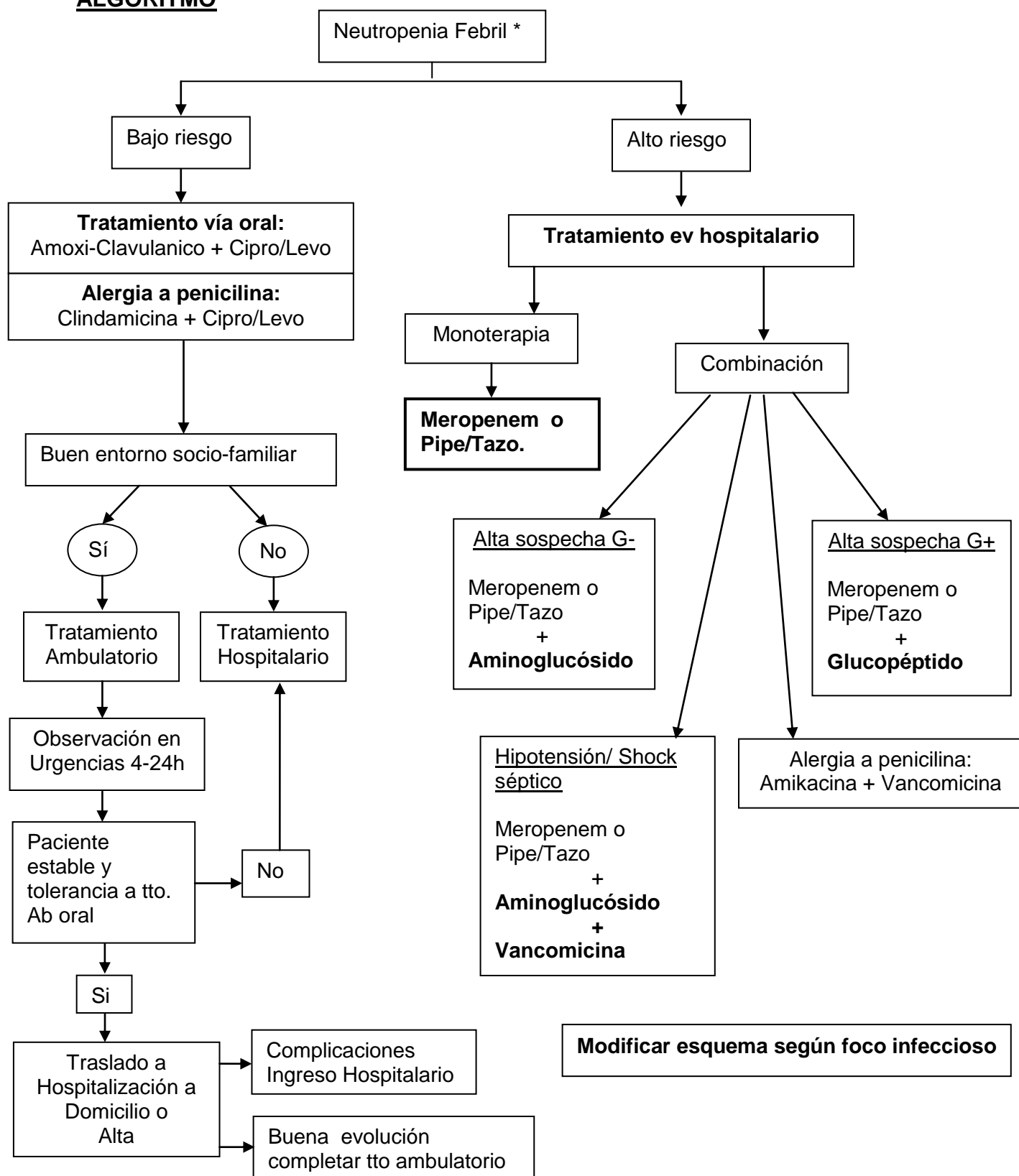
Javier Pinilla Moraza

Indice

Página

ALGORITMO	3
1 INTRODUCCIÓN	4
2 DEFINICIÓN	4
3 EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA	4
3.1 ANAMNESIS.....	4
3.2 EXAMEN FÍSICO.....	4
3.3 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	4
3.4 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO.....	5
3.4.3 CRITERIOS DE BAJO RIESGO.....	5
3.4.4 CRITERIOS DE ALTO RIESGO.....	5
4 TRATAMIENTO	5
4.1 PACIENTES DE BAJO RIESGO.....	5
4.2 PACIENTES DE ALTO RIESGO.....	6
4.3 UTILIZACIÓN DE FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS.....	7
5 NEUTROPENIA AFEBRIL	8
6 ESPECIES MICROBIOLÓGICAS Y RESISTENCIAS EN NUESTRO MEDIO	9
7 OTRAS CUESTIONES	11
7.1 Cuando estaría indicado la retirada del tratamiento antibiótico.....	11
7.2 Cuando estaría indicado el uso de antifúngicos.....	11
7.3 Cuándo debe plantearse el reingreso del paciente.....	11
7.4 Seguimiento.....	12
7.5 Coste de los medicamentos.....	12
7.6 Registro y evaluación.....	12
8 BIBLIOGRAFÍA	13

ALGORITMO



*Si el enfermo está en tratamiento por el Servicio de Hematología, consultar con el hematólogo de guardia

NEUTROPENIA FEBRIL

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones en el paciente oncológico son una de las complicaciones más frecuentes y potencialmente graves en la asistencia clínica diaria. La inmunosupresión del paciente con cáncer debido a la enfermedad y sus tratamientos, la presencia de dispositivos intravasculares (reservorio, PICC), y las comorbilidades asociadas condicionan su gravedad e importancia. No obstante, existen pacientes con neutropenia y fiebre que por su bajo riesgo de complicaciones son susceptibles de realizar tratamiento ambulatorio.

2. DEFINICIÓN

Se entiende como neutropenia febril la concurrencia de fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante más de una hora o una determinación aislada $>38,3^{\circ}\text{C}$ en un paciente con una cifra de neutrófilos $<500\text{ mm}^3$ o inferior a 1000 mm^3 si se espera que descienda por debajo de 500 mm^3 en las siguientes 48 horas como consecuencia del tratamiento de quimioterapia.

3. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

Los pacientes oncológicos presentan una respuesta inflamatoria deficitaria y por tanto los signos y síntomas habituales de infección pueden estar ausentes. Incluso algunos pueden no tener fiebre en presencia de infección, por ello, también está indicado iniciar tratamiento antibiótico precoz, en pacientes sin fiebre y con neutropenia, si existe cualquier otro signo o síntoma de infección: lesiones cutáneas, hipotensión, dolor localizado, signos de hipoperfusión (acidosis, oliguria, desorientación), hiperventilación, alcalosis respiratoria, etc.

3.1 ANAMNESIS

- Síntomas
- Tipo de neoplasia; extensión y tratamiento recibido.
- Fecha de la última dosis recibida de quimioterapia.
- Historia de infecciones previas.
- Medicación concomitante inmunosupresora (corticoides)
- Colonización previa por microorganismos resistentes.
- Presencia de catéteres vasculares (PICC o reservorio).
- Historia de ingreso reciente

3.2 EXAMEN FÍSICO

- Nivel de conciencia y constantes vitales.
- Examen minucioso (mucosa oral, orofaringe, periné y ano, lesiones cutáneas, puntos de acceso de catéteres vasculares)

3.3 PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Hemograma, y bioquímica con perfil renal, transaminasas y gasometría venosa.
- Elemental y sedimento de orina: En función de síntomas.
- Radiografía simple de tórax.
- Otras pruebas Radiológicas: En función de la sospecha clínica. (Ej.: Senos paranasales en paciente hematológico)

- Hemocultivos x2 de vía periférica y catéter central. Si presenta catéter vascular sacar hemocultivos tanto de sangre periférica como del dispositivo identificando el origen y solicitar cultivo cuantitativo.
- Cultivos de cualquier foco sospechoso.

3.4 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

Es fundamental identificar a los pacientes con alto riesgo de complicaciones graves. La mayoría de los protocolos de quimioterapia suelen causar una neutropenia esperada de entre 7-10 días salvo en las leucemias agudas.

3.4.1 Criterios de bajo riesgo de complicaciones

- Recuento Absoluto de Neutrófilos >100/mm³ con una duración esperada <7 días.
- No presentar criterios de sepsis grave.
- **Ausencia de:**
 - Foco clínico aparente.
 - Comorbilidad previa (Enfermedad de órgano mayor o diabetes que pueda descompensarse por la infección en curso).
 - Situaciones de mayor inmunosupresión (corticoides, esplenectomía, mielomas, leucemias y linfomas)
 - Neoplasia no controlada.
 - Leucemia que no se halla en remisión completa.
 - Tumor sólido en progresión.
- Paciente ambulatorio en el momento de inicio de la fiebre.

3.4.2 Criterios de alto riesgo de complicaciones graves y mortalidad

- RAN <100/mm³ o una duración de neutropenia esperada >7 días.
- Comorbilidad previa
- Inestabilidad clínica, hemodinámica, metabólica y/o sepsis.
- Presencia de infección focal grave (pulmonar, neurológica o abdominal).
- Inmunosupresión: Corticoides, esplenectomía, leucemias, linfomas y mielomas
- Mucositis grado 3-4.
- Neoplasia no controlada:
 - Leucemia que no se halla en remisión completa.
 - Tumor sólido en progresión.
- Paciente hospitalizado en el momento de la aparición de la fiebre.
- Alta sospecha de infección asociada a catéter central

4. TRATAMIENTO

Debe iniciarse precozmente incluso en aquellos pacientes afebriles con signos y/o síntomas de infección.

4.1 PACIENTES DE BAJO RIESGO

En los pacientes con buen entorno socio-familiar y posibilidad de control estricto de su evolución, se valorará el tratamiento ambulatorio vía oral.

La pauta antibiótica debe hacerse en función del foco que se sospeche de acuerdo con el examen físico y las pruebas complementarias. Aquellos pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo **sin foco** pueden tratarse de forma ambulatoria con:

- **Ciprofloxacino 750mg/12h + Amoxicilina-Clavulánico 875/125mg/8h vo.**
- **Alergia a penicilina: Ciprofloxacino 750mg/12h+Clindamicina 600mg/8h vo.**

(Podiera sustituirse Ciprofloxacino por Levofloxacino 500mg/24h vo)

- Preferentemente se mantendrá al paciente *en observación en el Servicio de Urgencias entre 4 y 24 horas antes del alta* para confirmar la tolerancia al tratamiento antibiótico y la estabilidad clínica (control de diuresis, nivel de conciencia, estabilidad hemodinámica,...).
- Se consultará, lo antes posible, con el Servicio de Hospitalización a Domicilio (SHD).
- En caso de intolerancia oral, se administraran los antibióticos por vía endovenosa cambiando a vía oral tras comprobar tolerancia.
- Se valorará continuar el tratamiento ambulatorio si:
 - Cuenta con buen apoyo sociofamiliar que aseguren un buen cumplimiento del tratamiento y de las recomendaciones.
 - El paciente está estable hemodinamicamente.
 - Se ha comprobada la tolerancia al tratamiento antibiótico oral.
- Si se cumplen los criterios de tto. ambulatorio, tras consulta con el SHD se decidirá traslado a dicho servicio o alta.
- En caso de alta se le darán las siguientes instrucciones:
 - Volver a Urgencias si la fiebre persiste a las 48h o presenta deterioro clínico.
 - Si son pacientes de oncología, contactar con el oncólogo de planta (6º A) al día siguiente por la mañana a excepción del domingo.
 - Si son pacientes de hematología, seguirá las instrucciones del hematólogo de guardia.
- En casos seleccionados, el SHD podría valorar la administración de Ertapenem 1g/24h ev en sustitución de la pauta antibioterapia oral.
- Si no se cumplen los criterios de tto. ambulatorio, ingreso hospitalario.

4.2 PACIENTES DE ALTO RIESGO

De inicio es más importante cubrir el espectro de Gram negativos , salvo focalidad que indique lo contrario(p.e *S.aureus*).

4.2.1 Monoterapia

Si no existen complicaciones puede valorarse la siguiente monoterapia:

1º) **Meropenem 1g/8h ev** (mejor cobertura en germen con BLEE)
ó

2º) **Piperacilina/Tazobactam 4,5g/6h ev** (sospecha de *Pseudomonas aeruginosa*).

Si el paciente precisa al alta continuar con antibióticos e.v. tener en cuenta que Piperacilina/Tazobactam se puede administrar en Hospitalización a Domicilio. Meropenem también, pero sólo si el paciente o su familiar es capaz de realizar la administración cada 8 horas.

- **4.2.2 Combinación**

Se utiliza en situaciones de alto riesgo de complicaciones y mortalidad o en alérgicos a penicilina

- Añadir a Meropenem o a Piperacilina/Tazobactam

- Si sospecha gram negativos (*P.aeruginosa*)

Aminoglucósidos:

Amikacina 15mg/Kg/24 horas.

- Si sospecha gram positivos:

Glucopéptidos en:

- Antecedentes de colonización por SAMR
- Infección relacionada con catéter
- Neumonía
- Infección de partes blandas.
- Mucositis
- Presencia de catéter venoso central.

Vancomicina* 15- 20mg/Kg/8-12h. (Solicitar niveles a las 48h).

- Si hipotensión o Shock séptico (3 drogas), añadir :

Amikacina 15mg/Kg/24 horas.

+

Vancomicina* 15- 20mg/Kg/8-12h. (Solicitar niveles a las 48h).

* En pacientes con riesgo de insuficiencia renal valorar sustituir Vancomicina por **Daptomicina 6 mg/Kg/24h** o por **Linezolid 600mg/12h** en caso de neumonía.

- Alérgicos a Beta-lactámicos:

Amikacina 15 mg/Kg/24horas + Vancomicina 15- 20mg/Kg/8-12h.

En caso de insuficiencia renal: Aztreonam 2g/8h + Tigeciclina 100 mg seguido de 50 mg/12 h

4.3 UTILIZACIÓN DE FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS DE GRANULOCITOS

Si el paciente estaba recibiendo previamente (Filgrastim) debe continuar haciéndolo, si se ha administrado una dosis de Pegfilgrastim (acción prolongada) no se requieren dosis adicionales.

Si no estaba con factores, su uso terapéutico no está justificado de forma rutinaria ante un episodio de neutropenia febril. Sin embargo, debe ser considerado en las siguientes situaciones:

- Sepsis
- Neutropenia $<100 \text{ mm}^3$
- Neutropenia >10 días
- >65 años (+ otro factor)
- Neumonía grave
- Infección fúngica masiva
- Infecciones documentadas
- Episodios anteriores de Neutropenia Febril
- Celulitis o Sinusitis grave.

5. NEUTROPENIA AFEBRIL

- No indicada antibioterapia empírica en ausencia de signos/síntomas de infección.

6. ESPECIES MICROBIOLÓGICAS Y % SENSIBILIDAD EN LAS MUESTRAS RECIBIDAS EN EL HOSPITAL SAN PEDRO

Hemocultivos 2010

Gram negativos:

Sensibilidad	AUG	P/T	IMI	MER	ERT	AZT	CIP	GM	TO	AK
<i>E.coli</i> nº cepas: 186	75%	93%	100%		100%	88%	58%	91%	77%	94%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> nº cepas: 18	100%	100%	100%		100%	100%	100%	100%	100%	100%
<i>Proteus mirabilis</i> nº cepas: 11	55%	100%	100%		100%	100%	55%	55%	63%	100%
<i>Enterobacter cloacae</i> nº cepas: 15	R intrins	100%	100%		100%	86%	100%	100%	100%	100%
<i>Citrobacter freundii</i> nº cepas: 6	R intrins	100%	100%		100%	83%	83%	100%	100%	100%
<i>Morganella morganii</i> nº cepas: 2	R intrins	100%	100%		100%	100%	100%	100%	100%	100%
<i>Serratia marcescens</i> nº cepas: 3	R intrins	66%	100%		100%	33%	100%	66%	66%	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> nº cepas: 23	R intrins	87%	60%	65%	R intrins	68%	43%	39%	47%	79%
<i>Acinetobacter baumannii</i> nº cepas: 4	R intrins		0%	0%	R intrins	Mino 100%	0%	0%	0%	50%

Gram positivos

Sensibilidad	OXA	CIP	GM	AK	RIF	CLIN	VAN	LZD	DAPT	FOS
<i>S. aureus</i> nº cepas: 75	82%	77%	93%	89%	100%	85%	100%	100%	100% (65 cepas)	97%
<i>S. epidermidis</i> nº cepas: 59	13%	39%	50%	80%	93%	45%	100%	100%	100% (53 cepas)	90%

AUG: Amoxicilina/Clavulánico; P/T: Piperacilina/Tazobactam; IMI: Imipenem; MER: Meropenem; CAZ: Ceftazidima; CIP: Ciprofloxacino; GM: Gentamicina; TO: Tobramicina; AK: Amikacina; FEP: Cefepima, OXA: Oxacilina; RIF: Rifampicina; CLIN: Clindamicina, VAN: Vancomicina; LZD: Linezolid; DAPT: Daptomicina; FOS: Fosfomicina, SXT: Trimetoprim-Sulfametoxazol, AZT: Aztreonam.

Orinas 2010

Sensibilidad	AUG	P/T	FEP	IMI	AZT	FOS	SXT	CIP	GM	TO	AK
<i>E.coli</i> nºcepas: 4330	70%	87%	99%	99%		91%	66%	67%	90%	83%	
<i>Citrobacter freundii</i> nºcepas: 47	R intrins.	92%	75%	95%		95%	78%	92%	83%	76%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> nºcepas: 195	R intrins.	71%	50%	72%	45%	10%	0%	54%	50%	65%	80%

Cepas totales 2010

Gram negativos:

Sensibilidad	AUG	P/T	CAZ	FEP	IMI	MER	CIP	GM	TO	AK
<i>E.coli</i> nºcepas: 5406	68%	87%	84%	85%	99%		65%	90%	81%	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> nºcepas: 513	90%	94%	96%	96%	99%		92%	98%	97%	
<i>Proteus mirabilis</i> nºcepas: 469	88%	97%	80%	82%	94%		70%	77%	77%	
<i>Enterobacter cloacae</i> nºcepas: 294	R intrins.	87%	82%	89%	99%		93%	98%	98%	
<i>Citrobacter freundii</i> nºcepas: 87	R intrins.	94%	73%	81%	96%		82%	86%	80%	
<i>Morganella morganii</i> nºcepas: 150	R intrins.	94%	59%	83%	80%		75%	80%	85%	
<i>Serratia marcescens</i> nºcepas: 72	R intrins.	80%	74%	76%	93%		96%	96%	82%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> nºcepas: 1043	R intrins.	83%	73%	67%	73%		57%	60%	75%	
<i>Acinetobacter baumannii</i> nºcepas: 138	R intrins.		16%	15%	7%	9%	13%	15%	16%	21%

Gram positivos

Sensibilidad	OXA	CIP	GM	AK	RIF	CLIN	VAN	LZD	DAPT	FOS
<i>S. aureus</i> nº cepas: 1434	66%	60%	83%	71%	99%	82%	100%	99%	100% (1153 cepas testadas)	96%
<i>S. epidermidis</i> nº cepas: 643	25%	33%	55%	80%	90%		100%	100%	100% (543 cepas testadas)	87%

7. OTRAS CUESTIONES

7.1 ¿Cuándo estaría indicado la retirada del tratamiento antibiótico?

En pacientes con Neutropenia febril sin foco, en el momento que se cumplan las siguientes 3 condiciones:

- Estable hemodinámicamente, sin signos ni síntomas de infección y afebril ≥ 24 horas
- Recuento de neutrófilos $> 500/\text{mm}^3$
- Cultivos negativos.

En pacientes con Neutropenia y foco infeccioso y/o cultivos positivos la pauta antibiótica y duración se establecerá según el foco y gérmenes aislados, y en cualquier caso se mantendrá mientras persista la neutropenia.

7.2 ¿Cuándo estaría indicado el uso de antifúngicos?

Debe valorarse en aquellos pacientes que continúan con fiebre y neutropenia tras 4-7 días de tratamiento antibiótico de amplio espectro. Si existe alto riesgo de infección fúngica (neutropenia grave y prolongada, tratamiento con altas dosis de corticoides) o deterioro clínico en las primeras 72-96 horas, debe considerarse su introducción más precoz.

La adición de tratamiento Antifúngico empírico está particularmente indicada si el paciente tiene: 1º: dolor a la palpación de senos paranasales, lesiones ulceradas en la mucosa nasal, infiltrados pulmonares que aparecen durante el tratamiento antibiótico, dolor retroesternal sugestivo de esofagitis o nódulos cutáneos. 2º: la fiebre persiste o reaparece durante la fase de recuperación de la neutropenia. 3º: Galactomanano por EIA $>$ o igual a 0,5.

Si el paciente recibe profilaxis antifúngica se debe cambiar la clase de antifúngico en el tratamiento.

- **Fluconazol 600-800mg/24h**: Salvo sospecha de *Aspergillus spp.* y candidas resistentes o profilaxis previa con azoles.
- **Caspofungina 70mg/24h ev dosis de carga y 50mg/24h ev mantenimiento**: Tratamiento empírico de elección en infección por cándida resistente o en pacientes que han recibido profilaxis con azoles.
- **Voriconazol 6mg/Kg/12h x2 dosis y 4mg/Kg/12h**: Si alta sospecha de *Aspergillus spp.* y si no hay profilaxis previa con azoles.
- **Anfotericina B Liposomal 3-5 mg/Kg/24h**. En especial si lesiones en piel o rinosinusitis.

7.3 ¿Cuándo debe plantearse el reingreso del paciente?

Siempre que:

- La fiebre persista o reaparezca a las 48 h del inicio del tratamiento antibiótico si el paciente continúa con neutropenia
- Pasado un plazo razonable de tiempo (3-5 días) persistan los signos y síntomas de infección
- Signos de inestabilidad hemodinámica.

7.4 Seguimiento del paciente

Una vez dado de alta, el paciente mantendrá la cita de consulta según tenía previsto, o en caso de perderla se solicitará una nueva en consultas externas de Oncología o Hematología

7.5 Coste de los medicamentos

	Coste/día (euros)
Amikacina 1000/24	1.20
Amoxicilina-clavulánico 875/8 oral	0.60
Anfotericina B liposomal 210-350mg/d	805-483
Aztreonam 2gr/8	50.40
Caspofungina 50 mg/24	432
Caspofungina 70 mg/24	549
Ciprofloxacino 750/12 oral	0.36
Clindamicina 600/8 oral	0.96
Daptomicina 420mg/d	81
Ertapenem 1g/24	40.60
Filgrastim 300 mcg/d	17
Fluconazol 600-800 iv	6.80-5.10
Levofloxacino 500/24 oral	0.70
Linezolid 600/12	115
Meropenem 1gr/8	20.70
Piperacilina-Tazobactam 4.5/6	11.24
Tigeciclina 50/12	88
Vancomicina 1000-1500/8-12	9.90-4.40
Voriconazol 300/12 iv	385
Voriconazol 400/12 iv	513

7.6 Registro y evaluación

Es importante poder evaluar los resultados una vez implantado el protocolo. Ello nos permitirá establecer cambios si fuera necesario.

El Servicio de Documentación Clínica puede identificar los casos, para ello se requiere que conste en el apartado: **Juicio Clínico o impresión clínica:**

FIEBRE Y NEUTROPENIA en los informes de:

- Urgencias
- Hospitalización a Domicilio
- Ingreso hospitalario

Hay que identificar también a los pacientes que habiendo ingresado por otro motivo, desarrollan durante su ingreso fiebre neutropénica. Debe constar en el informe de alta FIEBRE Y NEUTROPENIA junto al resto de diagnósticos.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Clinical Practice Guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the infectious diseases society of America. IDSA Guidelines 2011:52; e56-e93.
- Tratado de Oncología Tomo 2. 2009. Publicaciones Permanyer. pp. 887-906.
- Manual de Urgencias en Oncología. Edición 2007. Ed. Luzan 5. CA Rodríguez Sánchez. JJ Cruz Hernández. pp. 159-167.
- NCCN Guidelines™ 2011. Version 1.2011. Myeloid Growth Factors. MGF-3, MGF-E.