
Neutropenia y fiebre en el paciente con cáncer

Neutropenia and fever in the patient with cancer

A. Manterola, P. Romero, E. Martínez, E. Villafranca, F. Arias, M.A. Domínguez, M. Martínez

RESUMEN

La infección en el huésped inmunocomprometido supone una situación clínica de gravedad por su alta morbi-mortalidad y es una de las complicaciones más frecuentes del paciente con cáncer. En los pacientes tratados con quimioterapia, el riesgo de infección depende fundamentalmente de la duración e intensidad de la neutropenia. Es fundamental evaluar cuál es el patógeno involucrado con mayor probabilidad para iniciar el tratamiento, *a priori*, más adecuado, así como la situación clínica general del paciente, que nos obligará a realizar un tratamiento más o menos agresivo desde el inicio, teniendo en cuenta que es posible el manejo domiciliario en aquel grupo de pacientes considerado de "bajo riesgo" de complicaciones. Estas cuestiones las podremos conocer evaluando los antecedentes y la historia clínica del paciente, la exploración física y los datos de exploraciones de laboratorio y radiológicas. El inicio precoz de la antibioterapia de amplio espectro es crucial, y revisaremos en este capítulo, las recomendaciones terapéuticas más recientes.

Palabras clave. Cáncer. Fiebre. Neutropenia. Antibióticos.

An. Sist. Sanit. Navar. 2004; 27 (Supl. 3): 33-43.

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital de Navarra. Pamplona.

ABSTRACT

Infection in the immunocompromised host is a serious clinical situation due to its high morbidity and is one of the most frequent complications in the patient with cancer. In patients treated with chemotherapy, the risk of infection basically depends on the duration and intensity of the neutropenia. It is essential to evaluate, the most probable pathogen involved to initiate, *a priori*, the most suitable treatment, and also to evaluate the general clinical situation of the patient, because from the very beginning the treatment is quite aggressive. Outpatient care is possible for patients at "low risk" of complications. By evaluating the antecedents and clinical history of the patient, through physical exploration and from the data of laboratory and radiological explorations these points can be acknowledged. The early start of broad spectrum antibiotherapy is crucial, and in this chapter we review the most recent therapeutical recommendations.

Key words. Cancer. Fever. Antibiotics.

Correspondencia:

Ana Manterola
Tfno. 848 422162
Fax: 848 422303
E-mail: seconcts@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

La actitud al enfrentarnos ante un paciente oncológico que presenta neutropenia y fiebre ha sufrido cambios importantes en los últimos años. Por un lado, en el avance de los métodos diagnósticos, de la microbiología, el desarrollo de nuevos y más eficaces antibióticos y el mejor conocimiento de los factores de riesgo en cada paciente, permite el desarrollo de un tratamiento más individualizado, pero por otro lado, la utilización de terapéuticas con un mayor riesgo de inmunodepresión y más invasivas, así como el progresivo desarrollo de resistencias a los antimicrobianos clásicos, hacen que este problema se presente con mayor frecuencia.

El conocimiento de la neutropenia como el factor que más frecuentemente predispone a la infección en el paciente con cáncer, fue por primera vez reconocido en los años 60¹. La concurrencia de otros factores como son: la alteración de barreras mucocutáneas (tanto por el propio efecto invasor del tumor, como por los tratamientos- toxicidad en forma de mucositis y utilización de catéteres vasculares-), la exposición a patógenos hospitalarios y la alteración de otros mecanismos del sistema inmune celular o humoral, aumenta este riesgo y agrava el pronóstico².

Entre el 48 y 60% de los pacientes neutropénicos que inician un síndrome febril sufren una infección y hasta el 20% de aquellos con recuento de neutrófilos menor de 500 presentan bacteriemia³.

En este capítulo se revisarán los aspectos generales del síndrome de neutropenia febril en el paciente con cáncer, los patógenos más frecuentes y las recomendaciones para su evaluación y diagnóstico. Finalmente expondremos las indicaciones terapéuticas, reservando unas líneas para el tratamiento ambulatorio y el uso de factores estimulantes de colonias.

SÍNDROME FEBRIL NEUTROPÉNICO

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA)⁴ define la neutropenia como el recuento de neutrófilos <500/mm, o <1.000/mm que se prevea que

vaya a bajar de 500, y fiebre como una toma aislada de temperatura \geq de 38,3^o, o \geq 38^o al menos durante una hora.

Neutropenia: etiología

1. Enfermedad onco-hematológica: se presenta neutropenia en diferentes situaciones -la leucemia aguda-. La causa es el desplazamiento de la médula ósea de las células normales por las células neoplásicas, con disminución de los neutrófilos normales circulantes. También los síndromes mielodisplásicos producen neutropenia por fallo de la médula ósea. Otro mecanismo es la destrucción autoinmune de los neutrófilos debido a sustancias producidas por el tumor⁵.

2. Quimioterapia mieloablativa: BCNU, cisplatino, carboplatino, DTIC, docetaxel, adriamicina, ifosfamida, CPT-11, metotrexate, topotecan...

El riesgo de infección en el paciente con neutropenia febril (NF) depende de la gravedad de la neutropenia^{2,6}:

- Intensidad: la probabilidad y severidad de la infección es inversamente proporcional al recuento de neutrófilos \leq 1.000 cel/mm. Con cifras \leq de 500 el riesgo es mayor que con 1.000, y menor que con cifras < de 100.
- Duración: mayor riesgo a mayor duración.
- Descenso de las cifras de neutrófilos: a más rapidez mayor riesgo.

Es esencial el inicio temprano del tratamiento antibiótico (AB) empírico en estos pacientes debido por un lado, a la alta probabilidad de infección oculta aunque no existan otros signos y síntomas de infección, típico del paciente neutropénico, (en más del 50-60% de los casos existe una infección oculta aunque sólo en el 30% de los casos se documentará bacteriemia), y por otro lado, al potencial de progresión rápida a sepsis severa.

GRUPOS DE RIESGO

Talcott desarrolló unos modelos de predicción de morbi-mortalidad en pacientes con NF⁷:

Alto riesgo

Presentan complicaciones en más del 30% de los casos.

1. Pacientes ingresados en el momento de desarrollar la NF (generalmente pacientes con tumor hematológico y trasplante de médula ósea).

2. Pacientes ambulatorios con comorbilidad (hipotensión, disfunción orgánica, alteración mental, sangrado incontrolado...)

3. Pacientes ambulatorios con neoplasia en progresión.

Bajo riesgo

Presentan complicaciones el 5% de los casos. Representan el 40% de todas las NF⁸ y el 60-70% de los pacientes ambulatorios.

4. Pacientes ambulatorios sin comorbilidad y neoplasia controlada.

Más recientemente la Asociación Multinacional de Tratamiento de Soporte en Cáncer (MASCC) ha desarrollado un sistema de puntuación para identificar a los pacientes de bajo riesgo, que con relación a la clasificación de Talkott presenta mayor sensibilidad, a costa de una pérdida en especificidad⁹.

Patógenos más frecuentes

La fuente de infección es frecuentemente la propia flora endógena, bacterias que residen en orofaringe, tracto gastrointestinal (TGI) y piel. No existe una mayor predisposición a infecciones virales y parasitarias, y las infecciones fúngicas aparecen tras tratamientos prolongados con antibióticos^{2,10}:

Bacterias

La infección por bacterias ocurre en el 85-95% de los casos.

Cocos gram-positivos

Actualmente suponen el 60% de las bacteriemias documentadas, tras el aumento de su incidencia en los años 80-90^{2,6}. Causas relacionadas con este fenómeno son la pronta utilización de AB frente a gram-negativos, el uso profiláctico de quinolonas y las infecciones por estafilococo asociadas a catéter.

- Estafilococo coagulasa-negativo, principalmente *S. epidermidis*. Representan la causa más frecuente en bacteriemias e infecciones de catéteres.
- Estafilococo coagulasa-positivo: *S. aureus*. Producen infecciones graves con riesgo de shock séptico.
- Streptococo beta-hemolítico y *Streptococo viridans* (habitual en la flora orofaríngea).
- Enterococos: principalmente *E. faecalis*. Constituyen la flora normal del TGI y producen infecciones intra-abdominales y urinarias.

Bacilos aerobios gram-negativos

Producen el 30% de las bacteriemias y los microorganismos más frecuentes son: *E. coli*, *Klebsiella Pneumonie*, *Pseudomona aeruginosa*. Se observa un incremento en *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.* y *Serratia marcescens*.

Aunque en la actualidad son menos frecuentes, siguen siendo muy importantes por su elevada mortalidad entre 20-30% (dependiendo de la situación basal del paciente y de su neoplasia)¹¹.

Anaerobios

Producen menos del 5% de las infecciones. Los más frecuentes son: *Bacterioides fragilis* y *Clostridium spp.* Pertenecen a la flora normal del TGI.

Mycobacterias

Son poco frecuentes.

Hongos

La infección por hongos ocurre con mayor probabilidad tras tratamiento AB de amplio espectro y/o esteroides, y en casos de neutropenia prolongada o inmunodepresión celular. También son factores de riesgo los catéteres venosos centrales y la nutrición parenteral.

Los hongos más frecuentes son: *Cándida spp.* (*C. albicans* y *C. tropicalis*). La infección va asociada a catéteres vasculares y puede limitarse a superficies (orofaringe, esófago), o producir infecciones profundas. La introducción de fluconazol y otros

azoles ha condicionado la selección de *Cándida no albicans* resistentes (*C. Krusei*, *C. lusitanae*). *Aspergillus spp.* (*A. fumigatus*, *A. flavus*): la aspergilosis invasiva supone una complicación de gran severidad; la vía de entrada es aérea. Se debe sospechar aspergilosis pulmonar en presencia de dolor pleurítico, hemoptisis y derrame pleural o infiltrado pulmonar localizado.

Son menos frecuentes las infecciones por: *Tricosporum*, *Fusarium*, *Rizopus*.

Virus

Son poco frecuentes las infecciones por virus. Se asocian preferentemente a situaciones de inmunodepresión celular en pacientes con linfomas y leucemias. Los virus más frecuentes son: virus respiratorios: adenovirus, virus sinticial respiratorio, parainfluenza, influenza A y B, rinovirus; y herpes virus: HVS, VZV, CMV, EBV.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON NEUTROPENIA FEBRIL

Historia clínica completa

Aparte de interrogar por los síntomas presentes, es importante conocer la historia de previas complicaciones infecciosas asociadas a la quimioterapia (determinadas infecciones tienden a recurrir en posteriores periodos neutropénicos: candidiasis invasiva, *Clostridium difficile*...), conocer la medicación asociada, por ejemplo el uso de corticoides, que aumenta el riesgo de patógenos oportunistas (*Pneumocystis carinii*), y conocer el tipo de QT y los días transcurridos desde su administración para poder estimar el grado y duración de la neutropenia.

Meticuloso examen físico

Es preciso hacerlo al inicio y repetir el examen diariamente mientras dure la neutropenia. Una de las características del paciente con NF es la ausencia de hallazgos físicos (aparte de la fiebre) o su presencia en grado mínimo. Debido a la ausencia de respuesta inflamatoria, los típicos signos clínicos de infección pueden estar

enmascarados quedando como únicos hallazgos el eritema y el dolor^{5,6}.

La exploración física será completa e incluirá:

- Piel y uñas: puede mostrar un portal de entrada a una infección sistémica o una lesión característica de infección sistémica (ej. Ectima gangrenoso por *Pseudomona aeruginosa*).
- Cavidad oral, orofaringe y senos paranasales: presencia de mucositis, gingivostomatitis, aftas (riesgo de infección por *Streptococo viridans*, anaerobios o hongos).
- Pulmonar: una de las localizaciones más graves de infección, bien primaria o secundaria a infección en la circulación general.
- Abdomen (*enterococos*, *E. coli*, *Clostridium spp.*), linfadenopatías y hepatoesplenomegalia.
- Salidas de vías venosas y catéteres, heridas quirúrgicas y áreas de biopsia. Agente más frecuente: *S. epidermidis* (incluir palpación).
- Perineo y región perianal: son localizaciones de potenciales fuentes de infección por aerobios gram negativos y anaerobios (inspección y palpación).
- Exploración neurológica y fondo de ojo: considerar una endoftalmitis candidiásica en pacientes fungémicos con catéteres venosos centrales si presentan visión borrosa o escotomas.

Análítica y exploraciones especiales

La evaluación inicial debe incluir:

- Hemograma completo con diferencial de leucocitos.
- Bioquímica con enzimas hepáticas y función renal.
- Al menos dos muestras para hemocultivos de diferentes puntos (incluyendo uno de vena periférica y de cada luz del catéter venoso central si lo hay).
- Urocultivo.

- Radiografía de tórax: tener en cuenta que debido a la neutropenia se puede retrasar la aparición del infiltrado.
- Si procede: muestras para cultivo de esputo, lesiones cutáneas sospechosas, heces (y toxina de *Clostridium difficile*) si se presenta diarrea, líquido pleural o peritoneal o cultivo de punta de catéter. Serologías y detección de antígenos (*Legionella*, *Aspergillus*, *Candida* y *Cryptococo neoformans*). En presencia de esofagitis interesa realizar una endoscopia digestiva con toma de muestra para cultivo ± muestra para estudio histológico (se presentan exudados blanquecinos en infección por cándidas, y úlceras más frecuentemente por herpes o citomegalovirus).
- La punción lumbar no está indicada si no existe sospecha de meningitis ya que la neutropenia no aumenta el riesgo de esta patología y además puede asociarse trombopenia.
- Otras exploraciones: Tomografía computerizada (TC), Resonancia magnética nuclear dependerán de la clínica y evolución de cada paciente. El rendimiento de la TC es mayor que la radiología simple ante sospecha de sinusitis, neumonía o diseminación fúngica abdominal (lesiones parenquimatosas en "ojo de buey" en la candidiasis hepato-esplénica), así como en la detección de neumonía bacteriana con radiografía de tórax normal. El hallazgo en la TC de un halo de menor atenuación, rodeando un infiltrado pulmonar en un paciente con neutropenia severa es muy sugestivo de aspergilosis. Cuando la neutropenia se recupera, la aparición de una cavitación en el interior del infiltrado constituye el llamado "signo de la media luna" (aunque no es patognomónico de aspergilosis).

La bacteriemia representa la gran mayoría de las infecciones que se documentan microbiológicamente y sólo en el 35% de los pacientes con NF se presenta algún dato clínico o microbiológico que permita identificar la infección.

TRATAMIENTO

El inicio del tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro en pacientes con NF, ha reducido significativamente la morbi-mortalidad en estos pacientes.

En la selección del tratamiento AB inicial, además de los hallazgos exploratorios, factores predisponentes (catéteres...), etc. se debe considerar:

- Tipo, frecuencia y susceptibilidad AB de las bacterias aisladas en pacientes similares en un determinado hospital.
- Existencia de alergias medicamentosas.
- Disfunciones orgánicas. Se recomienda evitar combinaciones con drogas nefrotóxicas (cisplatino, anfotericina B, ciclosporina, aminoglucósidos...).
- Tiempo previsto de neutropenia y si el paciente pertenece al grupo de alto riesgo.

ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS

A pesar de la menor frecuencia de afectación por bacterias gram negativas en la actualidad, debido a su historia natural fulminante y su elevada mortalidad, el primer objetivo en estos pacientes es la adecuada cobertura de gram negativos. Este se suplementará con otros antibióticos cuando lo indique la situación clínica del paciente¹¹.

En el tratamiento empírico inicial (consultar dosificación de AB en tabla 1), existen 2 posibilidades: Monoterapia o terapia con 2 antibióticos (Tabla 2):

Monoterapia

La IDSA en su guía de 2002 para el uso de antibióticos en pacientes con neutropenia y fiebre⁴, considera que existen 4 apropiados para su empleo en monoterapia:

Ceftazidima

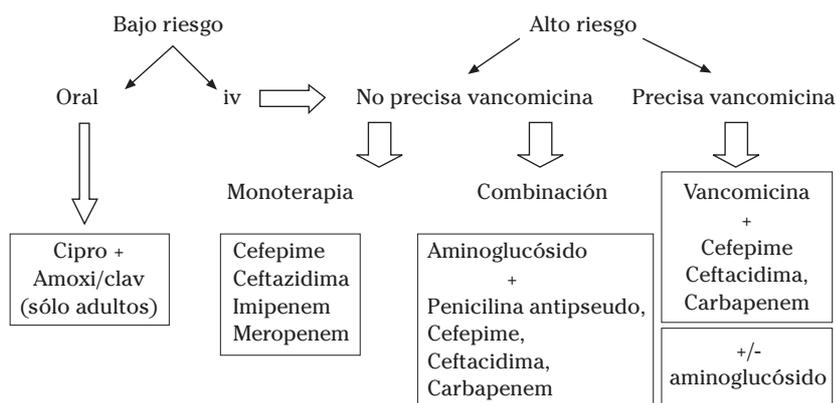
Cefalosporina de 3ª generación. Utilizada desde los años 80 con excelentes resultados en términos de eficacia y seguridad.

La ventaja es ser antibiótico de amplio espectro que cubre gram positivos y negativos incluyendo pseudomona,

Tabla 1. Dosificación de los antibióticos (aplicables a adultos con función renal normal).

| Antibiótico | Dosis | Vía |
|-------------------|--|------------|
| Ceftazidima | 2 g/8h | iv |
| Cefepime | 2 g/8-12h | iv |
| Piperacilina | 3-4 g/4-6h | iv |
| Imipenem | 500 mg/ 6h | iv |
| Meropenem | 1 g/8h | iv |
| Aztreonam | 2 g/6-8h | iv |
| Vancomicina | 1 g/12h | iv |
| Amikacina | carga: 8 mg/kg/8h mantenimiento: 7,5 mg/kg/8h | iv iv |
| Ciprofoxacino | 400 mg/12h 500-750 mg/12h | iv oral |
| Levofloxacino | 500 mg/24h | iv/oral |
| Amoxi/clavulánico | 500 mg/8h | oral |

Tabla 2. Manejo de la neutropenia febril. Fase inicial.



Reevaluar en 3-5 días

Guías IDSA 2002 del uso de antimicrobianos en el paciente neutropénico con cáncer

alcanza altos niveles bactericidas en suero y se asocia a baja aparición de resistencia. La desventaja es su escasa/nula actividad frente a ciertas bacterias gram positivas y anaerobios. Además, algunos gram negativos han desarrollado beta-lactamasas de amplio espectro (*E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *Serratia marcescens*).

Carbapenem: Imipenem y meropenem

Presentan un mayor espectro antibacteriano frente a aerobios gram positivos y

negativos y potente actividad frente a anaerobios.

El meropenem es un nuevo carbapenem con un espectro similar al imipenem excepto por cierta menor actividad frente a gram positivos y cierta mayor actividad frente a gram negativos. Una ventaja es que produce menor toxicidad gastrointestinal y neurológica (crisis epilépticas) que el imipenem.

Cefepime

Cefalosporina de 4ª generación de amplio espectro antibacteriano que ha

demostrado frente a gram positivos similar actividad que imipenem y superior a ceftazidima. Así mismo presenta muy buena actividad frente a gram negativos incluyendo *Pseudomona* (lamentablemente suele presentar resistencia cruzada con la ceftazidima a *Pseudomona*).

Terapia con dos antibióticos (sin vancomicina)

La combinación recomendada es un β -lactámico de amplio espectro que incluya pseudomona (ticarcilina, piperacilina, piperacilina/tazobactam, ceftazidima, cefepime) o carbapenem con un aminoglucósido (gentamicina, tobramicina, amikacina). El más utilizado ha sido ceftazidima+amikacina.

La ventaja de esta combinación es el posible efecto sinérgico frente a gram negativos y menor aparición de cepas resistentes. La desventaja es la potencial nefrotoxicidad, ototoxicidad, hipokaliemia y necesidad de monitorizar niveles de aminoglucósido. Además la cobertura de gram positivos (sobre todo con la ceftazidima) no es la ideal. Por otro lado, supone una mayor complejidad en la administración y coste.

Situaciones especiales⁸

a) Alergia a penicilina: asociar el aminoglucósido a ciprofloxacino (fluoroquinolona) o a aztreonam.

b) Utilización de otros fármacos nefrotóxicos (evitar aminoglucósidos): asociar un β -lactámico antipseudomona a ciprofloxacino.

No se recomiendan combinaciones de 2 β -lactámicos debido al mayor riesgo de inducción de β -lactamasas.

Existen varios estudios randomizados y un metaanálisis¹²⁻¹⁴ que comparan ceftazidima en monoterapia frente a β -lactámico antipseudomona+aminoglucósido, consiguiendo similares resultados. A pesar de ello se continúa recomendando terapia con doble antibiótico en pacientes con bacteriemia por gram negativos documentada (se asocia a un mayor éxito del tratamiento inicial), en aquellos pacientes con signos clínicos que prevean una sepsis por

gram negativos o en aquellos centros con frecuente detección de patógenos multi-resistentes.

¿Cuándo asociar vancomicina?

Fundamento para el uso de vancomicina

El motivo para usar vancomicina es el aumento de las infecciones por gram-positivos en pacientes neutropénicos.

El *estafilococo aureus* meticilin-resistente (MRSA), enterococo y estafilococo coagulasa-negativos son típicamente resistentes a ceftazidima. Aunque el *Streptococo viridans* sea sensible "in vitro" se han documentado infecciones graves en pacientes tratados con ceftazidima.

Indicaciones para asociar vancomicina al tratamiento inicial en neutropenias febriles

- No está indicada su asociación en el régimen inicial de forma empírica.
- En centros donde el MRSA es común o si se sabe que el paciente está colonizado por MRSA.
- Evidencia clínica de infección asociada a catéter.
- En pacientes que han recibido profilaxis con fluoroquinolonas o presencia de daño mucoso evidente por quimioterapia/radioterapia (mayor riesgo de infección por *Streptococo viridans*).
- Hemocultivo positivo para gram positivo hasta su identificación final.
- Pacientes con hipotensión u otra evidencia de alteración cardiovascular.

Suspender la vancomicina a los 2-3 días si el cultivo es negativo o resulta positivo para un patógeno como *Estafilococo aureus* meticilin-sensible (MSSA) que pueda tratarse con otro antibiótico.

¿Qué antibiótico asociar a la vancomicina de entrada?

Se han realizado estudios con múltiples asociaciones, la IDSA recomienda asociar cefepime o carbapenem (preferentemente) o ceftazidima \pm aminoglucósido.

Si el paciente es alérgico a beta-lactámicos poner vancomicina + aztreonam ± aminoglucósido.

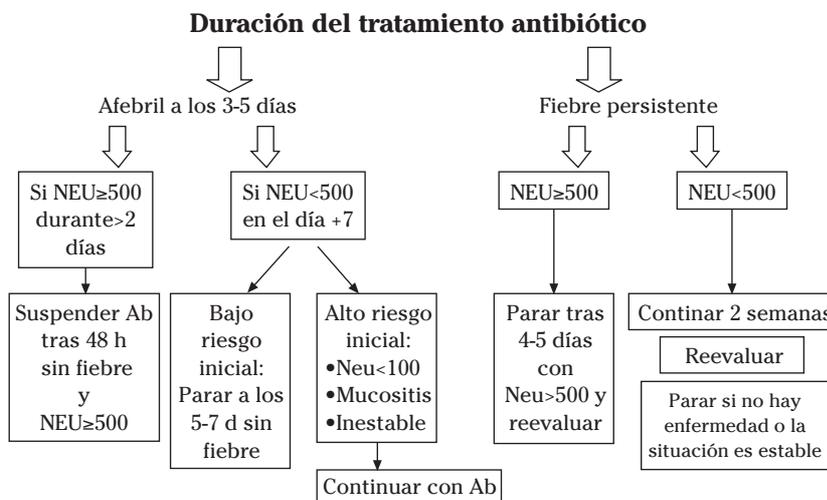
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO antibiótico (Tablas 3 y 4)

1. Si cesa la fiebre y se ha recuperado la neutropenia (>500/mm): se suspende el

antibiótico tras 48 h de encontrarse afebril y de la recuperación de los neutrófilos (mantener al menos 7 días si cultivo positivo).

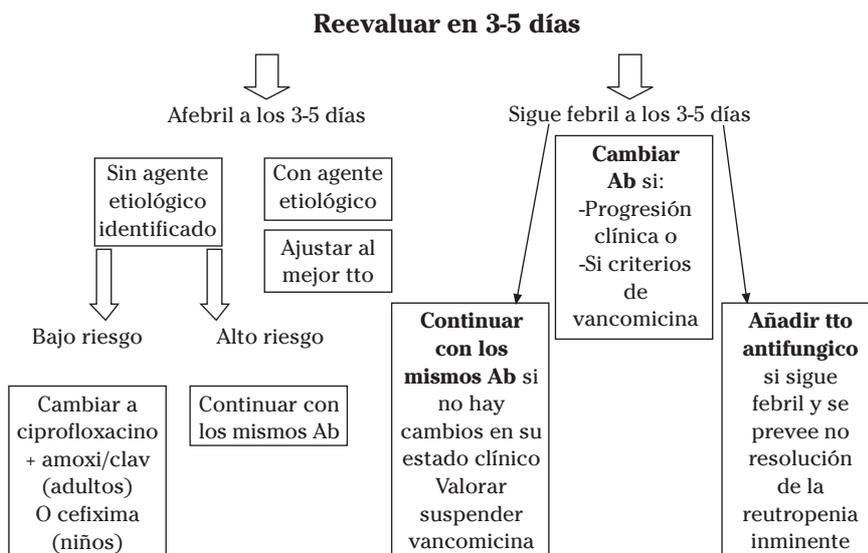
2. Si cesa la fiebre durante los primeros 3 días del tratamiento empírico pero el paciente sigue neutropénico todavía el día 7, la IDSA recomienda:

Tabla 3. Manejo de la neutropenia febril. Duración del tratamiento.



Guías IDSA 2002 del uso de antimicrobianos en el paciente neutropénico con cáncer

Tabla 4. Manejo de la neutropenia febril. Reevaluación.



Guías IDSA 2002 del uso de antimicrobianos en el paciente neutropénico con cáncer

a) Si el paciente es de bajo riesgo: pasar a antibiótico oral a las 48 h (ciprofloxacino + amox-clavulánico), pudiendo seguir el tratamiento de forma ambulatoria hasta completar 5-7 días sin fiebre.

b) Si el paciente es de alto riesgo: continuar el tratamiento de forma i.v. durante 14 días. Tras 2 semanas, si está afebril, cultivo negativo y sin signos de infección, se suspende el antibiótico.

3. Persistencia de fiebre y neutropenia: es importante el examen físico diario del paciente e investigar nuevos signos y síntomas. Tener en cuenta que se precisan al menos 3 días para valorar la eficacia del tratamiento inicial.

Posibles causas

Infección no bacteriana, infección bacteriana resistente al antibiótico, aparición de una segunda infección, niveles inadecuados de antibiótico en suero, síndrome febril por fármacos e infección en un área "avascular" (catéter, absceso).

Si empeora la situación general del paciente y se sigue sin detectar la causa a pesar de una nueva reevaluación se recomienda asociar vancomicina.

Si a pesar de ello continúa febril tras 5-7 días, y la resolución de la neutropenia no es inminente, se recomienda añadir tratamiento antifúngico.

Fundamento del tratamiento empírico antifúngico

Las infecciones invasivas por hongos son difíciles de diagnosticar y se asocian a una alta mortalidad.

Estudios randomizados han demostrado la efectividad del tratamiento empírico antifúngico sobre todo en aquellos pacientes neutropénicos que, tras 7 días de tratamiento antibiótico empírico, persisten febriles o presentan recurrencia de la fiebre².

Primera elección: anfotericina B o caspofungina¹⁵. La anfotericina B convencional (1-1,5 mg/kg/día) aún se usa en algunos centros. Entre las anfotericinas lipídicas se recomienda la anfotericina liposomal (3 mg/kg/día). Si el paciente no ha recibido profilaxis antifúngica y ha permanecido en habitación con filtros HEPA (*high-efficiency particulate air*), se puede utilizar fluconazol

salvo sospecha de aspergilosis. Mantener el antifúngico mientras dure la neutropenia⁵.

4. Síndrome febril persistente tras la resolución de la neutropenia: ocurre en una minoría de los pacientes. Interesa descartar causas no infecciosas: por fármacos, transfusional, trombosis venosa profunda. Además tras la resolución de la neutropenia pueden ser evidentes lesiones que antes no lo eran: abscesos, infiltrados pulmonares...

A diferencia de la neutropenia febril, los antibióticos empíricos se pueden suspender tras 4-5 días de la recuperación si el paciente está estable y los cultivos son negativos.

TRATAMIENTO AMBULATORIO EN NEUTROPENIA FEBRIL

El desarrollo del tratamiento ambulatorio en pacientes con NF ha venido precedido por un lado por la demostración de la heterogeneidad de este grupo de pacientes, pudiendo diferenciarse un subgrupo de bajo riesgo (con escaso porcentaje de complicaciones), y por otro a la disponibilidad de antibióticos orales con amplio espectro antibacteriano.

Ventajas: evita la colocación de accesos venosos, disminuye la incidencia de infecciones nosocomiales con patógenos resistentes, mejoran la calidad de vida de pacientes y familiares, disminuyen los costes de tratamiento.

Desventajas: riesgo de desarrollar complicaciones no manejables ambulatoriamente, de mal cumplimiento del tratamiento y menor supervisión.

Estudios prospectivos randomizados¹⁶⁻¹⁸ han sugerido que los pacientes de bajo riesgo son razonables candidatos a tratamiento empírico ambulatorio vigilado.

Indicaciones

A la vista de estos estudios se puede plantear tratamiento oral ambulatorio de inicio a aquellos pacientes que cumplan los siguientes criterios de bajo riesgo:

- Tratamiento quimioterápico a dosis convencional de tumores sólidos en

los que la duración de la neutropenia prevista sea menor de 7 días.

- Pacientes que no se encuentren ingresados en el momento de desarrollar la NF y con buena tolerancia al tratamiento oral.
- Pacientes que presenten buen estado general sin otras comorbilidades que indiquen gravedad de la infección: hipotensión, oliguria, disfunción orgánica, alteración mental, sangrado incontrolado, taquipnea o fallo respiratorio.
- Tumor controlado.

Se debe asegurar

- Contacto telefónico fluido con su servicio de referencia.
- Visita a los 2 días para valorar evolución.
- Accesibilidad al centro hospitalario, debiendo acudir a urgencias: si aumenta o persiste la fiebre más de 2 días, empeora el estado general o se desarrollan nuevos signos o síntomas.
- Información y colaboración de la familia.
- Cumplimiento de unas guías generales: comida cocinada, cuidados de higiene, evitar el contacto de personas con fiebre o sospecha de infección.

Criterios de ingreso:

- Será requerido por el 10-20% de los pacientes.
- Deterioro del estado general.
- Persistencia de fiebre a los 3 días.
- Nuevo cultivo positivo a las 72 h.

Para el tratamiento, se recomienda la asociación de ciprofloxacino (500 mg/8h; 750 mg/12h) con amoxicilina-clavulánico (500 mg/8h).

USO DE FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS (CSF) EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL

Su fundamento es que en pacientes neutropénicos con infecciones con riesgo vital, la supervivencia está influenciada

por la velocidad de la recuperación de la neutropenia.

Estos agentes aceleran la mielopoyesis y estimulan las funciones bactericidas de los neutrófilos maduros.

Indicaciones (recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica 2000¹⁹):

- No se recomienda su uso de forma rutinaria en pacientes con NF no complicada.
- Se puede considerar su uso en casos de NF de alto riesgo (recuento de neutrófilos <100) o complicada (neoplasia avanzada, sepsis, neumonía, infección fúngica, duración esperada mayor de 7 días, celulitis, absceso, hipotensión o disfunción orgánica).

Un estudio randomizado publicado en el año 2001 sobre 210 pacientes con características de alto riesgo (neutrófilos <100, latencia <10 días respecto al ciclo previo, sepsis o infección clínicamente documentada en la presentación, comorbilidad severa, performance status 3-4 o ingreso previo), demuestra que añadir G-CSF al tratamiento AB reduce la duración de la neutropenia, la duración del tratamiento antibiótico y del ingreso, y disminuye los costes hospitalarios en estos pacientes²⁰.

Existen 2 tipos de factores estimulantes de colonias mieloides:

- G-CSF: estimula la producción, maduración y función de los granulocitos.
- GM-CSF: estimula la formación de colonias de granulocitos, macrófagos y eosinófilos.

Sus efectos secundarios son similares y en general leves: dolores óseos, fiebre y ganancia de peso.

Dosis en adultos: 5 µg/kg/día (sc) para el G-CSF y 250 µg/m²/día (sc) para GM-CSF.

BIBLIOGRAFÍA

1. BODEY GP, BUCLEY M, SATHE YS, FREIREICH EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-340.
2. PIZZO PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced

- neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323-1332.
3. SANCHEZ-MUÑOZ A, GARCÍA-CARBONERO R, CORTÉS-FUNES H, PAZ-ARES L. Envolving treatment of fever and neutropenia in cancer patients. *Rev Oncol* 2002; 4: 297-307.
 4. 2002 Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Hughes W.T, Armstrong D, Bodey G.P, Bow E.J, Brown A.E, Calandra T et al. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-751.
 5. SEGAL BH, WALSH TJ, HOLLAND SM. *Cancer: Principles and Practice of Oncología*, 6ª Edition. Chap. 54: Infections in the Cancer Patient.
 6. PIZZO PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 893-900.
 7. TALCOTT JA, SIEGEL RD, FINBERG R, GOLDMAN L. Risk assesment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10: 316-322.
 8. QUADRI TL, BROWN AE. Infectious complications in the critically ill patient with cancer. *Semin Oncol* 2000; 27: 335-346.
 9. KLATERSKY J, PAESMANS M, RUBESTEIN EB, BOYER M, ELTING L, FELD R. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-3051.
 10. FERNANDEZ ML, TOMÁS JF, BALLESTEROS M, GONZÁLEZ F, PÉREZ-CECILIA E, PICAZO JJ. Atención al paciente neutropénico. Guía razonada de actuación médica en enfermedades infecciosas. Coordinador Juan J. Picazo. 2003 Scientific Communication Management, S.L.
 11. KLATERSKY J. Tratamiento de la sepsis en pacientes neutropénicos. *Revisiones en Cancer* 1999; 13: 255-261.
 12. DE PAUW BE, DERESINSKI SC, FELD R, LANE-ALLMAN EF, DONNELLY P. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 1994; 120: 834-844.
 13. PIZZO PA, HATHORN JW, HIEMENZ J, BROWNE M, COMMERS J, COTTON D et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315: 552-558.
 14. SANDERS JW, POWE NR, MOORE RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: A metaanalysis. *J Infect Dis* 1991; 164: 907-916.
 15. WALSH TJ, TEPLER H, DONOWITZ GR, MAERTENS JA, BADEN LR, DMOZYNSKA A et al. Caspofungin versus liposomal amphotericina B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-1402.
 16. KERN W, COMETTA A, DE BOCK R, LANGENAEKEN RN, PAESMANS M, GAYA H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 312-318.
 17. FREIFELD A, MARCHIGIANI D, WALSH T, CHANOCK S, LEWIS L, HIEMENZ S et al. A Double-Blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-Risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305-311.
 18. MALIK IA, KHAN WA, KARIM M, AZIZ Z, KHAN MA. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98: 224-231.
 19. OZER H, ARMITAGE JO, BENETT CHL, CRAWFORD J, DEMETRI GD, PIZZO PA et al. 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-3585.
 20. GARCÍA-CARBONERO R, MAYORDOMO JI, TORNAMIRA MV, LOPEZ-BREA M, RUEDA A, GULLEM V et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-Risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93: 31-38.