

ESTUDIO MULTICÉNTRICO DEL TRATAMIENTO EMPÍRICO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN EL ENFERMO ONCOHEMATOLÓGICO

Garrido, R.¹, *Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria*; Muros, B.¹, *Farmacéutica Adjunta*;
Mora, R.¹, *Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria*;
Fernández-Ovies, J. M.¹, *Farmacéutico Adjunto*; Arias, M. J.², *Farmacéutica Especialista en Farmacia
Hospitalaria*; Millán, R.³, *Farmacéutica Jefa de Sección*; Valverde, E.⁴, *Farmacéutico Jefe de Sección*;
Camacho, M.⁵, *Farmacéutico Adjunto*; Alférez, I.⁶, *Farmacéutica Adjunta*;
Fernández, M. A.⁷, *Farmacéutica Adjunta*.

Servicios de Farmacia. ¹ Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga. ² Hospital Universitario San Cecilio.
Granada. ³ Hospital Ciudad de Jaén. Jaén. ⁴ Hospital Carlos Haya. Málaga. ⁵ Hospital General Básico Santa Ana.
Motril (Granada). ⁶ Hospital Torrecárdenas. Almería. ⁷ Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

Palabras clave:

Neutropenia febril. Factores estimulantes de colonias. Granulocitopenia. Antibioterapia. Farmacoepidemiología.

Resumen:

En el presente trabajo se analiza un estudio multicéntrico de tipo prospectivo, cuyo principal objetivo es conocer el perfil de utilización de antibióticos y antifúngicos empleados en el tratamiento de la neutropenia febril en el paciente oncohematológico y establecer el grado de adhesión a los protocolos instaurados en siete hospitales de la zona Andalucía Oriental. Se incluyeron en el estudio los pacientes que recibieron tratamiento durante el período mayo-junio de 1998 (65 episodios), utilizando para su evaluación unas hojas de recogida de datos consensuadas por los hospitales participantes. En ellas también se recoge la utilización de factores estimulantes de colonias en estos pacientes.

Los resultados muestran que la monoterapia genera un interés creciente como alternativa a la terapia combinada, especialmente en pacientes de bajo riesgo. La mayoría de los hospitales par-

ticipantes poseen protocolos instaurados que recogen el tratamiento antiinfeccioso empírico de la neutropenia febril, variando el grado de adhesión entre un 50 y un 75%. Destaca la utilización de factores estimulantes de colonias en un alto porcentaje de pacientes (72,3%) como terapia adyuvante.

MULTICENTRIC STUDY OF EMPIRIC TREATMENT OF FEBRILE NEUTROPENIA IN CANCER PATIENTS

Key words:

Febrile neutropenia. Colony stimulating factors. Granulocytopenia. Antibiotic therapy. Pharmaco-epidemiology.

Summary:

The present study analyses a prospective multicenter trial the principal aim of which was to determine the utilization profile of antibiotics and antifungal drugs in the treatment of febrile neutropenia in cancer patients and to determine the degree of adhesion to established protocols in seven hospitals in eastern Andalucía (Spain). Patients who received treatment between May and June 1998 (65 episodes) were included. Data collection forms agreed on by the participating hospitals were used. The forms were also used to collect data on the utilization of colony stimulating factors in these patients.

The results show that monotherapy is increasingly being used as an alternative to combined therapy,

Correspondencia: Rosario Mora Santiago. Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Campus Universitario Teatinos. 29010 Málaga.

Fecha de recepción: 14-2-00

especially in low-risk patients. The majority of the participating hospitals had established protocols that recorded empiric anti-infectious treatment of febrile neutropenia. The degree of adherence varied between 50 and 75%. Colony stimulating factors were used as adjuvant therapy in a high percentage of patients (72%).

Farm Hosp 2000;24(5):304-313

INTRODUCCIÓN

Los pacientes oncológicos que desarrollan granulocitopenia como resultado de una quimioterapia mielosupresiva tienen un alto riesgo de padecer infecciones. En la mayoría de ellos la infección se debe a una persistente colonización del área afectada por el agente etiológico.

Debido a la neutropenia de base y a otros factores de riesgo (daño de mucosas, alteración de la motilidad ciliar, obstrucción neoplásica de tracto respiratorio, etc.) los microorganismos con bajo índice de patogenicidad pueden causar infecciones posteriores a la colonización, llegando incluso a provocar una sepsis fatal si no se instaura rápidamente un tratamiento adecuado (1, 2).

En pacientes oncológicos con neutropenia la terapia empírica consiste en administrar un tratamiento antibacteriano ante el primer signo de infección (fiebre) y antes de la identificación del patógeno causante de la misma.

El enfoque estándar de la terapéutica empírica del proceso infeccioso en este tipo de pacientes ha consistido clásicamente en la utilización de una combinación de antibióticos, habitualmente un **betalactámico** con un **aminoglucósido**. Las razones que justifican esta combinación son:

- El mayor espectro antibacteriano que ofrece la combinación de dos fármacos dotados de un espectro de actividad diferente y complementario.
- El efecto sinérgico de dos fármacos frente a un determinado microorganismo, con la consecuente intensificación de la actividad bactericida.
- La limitación de la aparición de microorganismos resistentes durante el tratamiento (3).

Sin embargo, en los últimos años la aparición de nuevos antibióticos con un espectro de actividad más amplio, como las **cefalosporinas de tercera y cuarta generación** o los **antibióticos carbapenémicos**, ofrecen la posibilidad de monoterapia. Estudios recientes han demostrado que la monoterapia con ceftazidima, cefepime, meropenem o imipenem-cilastatina, es una alternativa a la terapia combinada como tratamiento empírico para pacientes oncológicos granulocitopénicos con episodios febriles (4-7).

No obstante, la terapia combinada puede considerarse aún el tratamiento de elección en pacientes de *alto riesgo* con bacteriemia por gramnegativos, especialmente

en aquellos con granulocitopenia profunda y persistente y/o bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* (7, 8).

En el pasado las terapias antibacterianas empíricas para el tratamiento de la neutropenia febril eran diseñadas para lograr una cobertura óptima en infecciones por gramnegativos, habitualmente las bacterias predominantes y las que se asociaban con una mayor mortalidad. Actualmente numerosos centros hospitalarios han podido observar un cambio importante en la etiología de las infecciones bacterianas que afectan a estos pacientes, con un incremento en la frecuencia de las bacterias grampositivas, sobre todo estafilococos coagulasa negativos y estreptococos α -hemolíticos y *viridans*.

Así, en los siete estudios terapéuticos llevados a cabo por el International Antimicrobial Therapy Cooperative Group-European Organization for Research and Treatment of Cancer (IATCG-EORTC) la proporción de bacteriemias causadas por cocos grampositivos aumentó desde un 29% del primer ensayo hasta un 69% en el séptimo estudio (7).

La mayor actividad antimicrobiana de las **cefalosporinas de tercera generación**, como cefazidima, contra las bacterias gramnegativas se obtuvo a costa de reducir la actividad contra las bacterias grampositivas. Como consecuencia, en los pacientes con una infección primaria por grampositivos la tasa de respuesta tanto a la monoterapia con ceftazidima como a la combinación de ceftazidima más amikacina ha sido insatisfactoria. Además, los pacientes oncológicos tratados con ceftazidima presentaron un mayor riesgo de desarrollar una superinfección por grampositivos (7, 9, 10).

Esto ha suscitado en los últimos cinco años una considerable controversia sobre la necesidad de una terapia empírica específica frente a grampositivos en el inicio del tratamiento de episodios febriles en pacientes oncohematológicos granulocitopénicos.

Recientemente se ha utilizado de forma empírica vancomicina o teicoplanina para mejorar la cobertura frente a bacterias grampositivas.

La mayoría de los estudios realizados por IATCG-EORTC, aunque no todos, mostraron que la terapia empírica con **antibióticos glicopéptidos** no era necesaria. En ninguno de ellos la vancomicina o la teicoplanina redujeron la mortalidad total o la causada por infecciones debidas a grampositivos. Además, el uso de vancomicina se asoció con un aumento de la toxicidad (7).

También hay que considerar que la utilización indiscriminada de **glicopéptidos** puede dar lugar a la aparición de resistencias entre estafilococos y enterococos, lo que tendría mayores implicaciones clínicas.

Por tanto, el uso de vancomicina debería limitarse a aquellos centros hospitalarios en los que exista una elevada prevalencia de estafilococos metilín resistentes (MRSA) y especialmente en portadores de catéteres intravenosos permanentes (en estos casos sería aconsejable incluir un **glicopéptido** como parte del tratamiento antibiótico empírico de inicio: *triple combinación*) (8, 11-15).

Dada la diversidad de regímenes antibióticos propuestos para el tratamiento de la neutropenia febril y la

controversia suscitada en torno a la inclusión o no de **glicopéptidos** como parte de la terapia empírica de inicio, así como en otros aspectos del tratamiento como la conveniencia de utilizar **factores estimulantes de colonias** (16) durante la terapia, nos propusimos diseñar un estudio que nos permitiera conocer:

- El perfil de utilización de antibióticos y antifúngicos empleados en el tratamiento de la neutropenia febril en el paciente oncohematológico en nuestro medio.
- Evaluar los diferentes protocolos instaurados en nuestros hospitales y, asimismo, establecer el grado de adecuación a los mismos.

MÉTODO

Tipo de estudio

Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, de tipo transversal.

Se realizó la recogida de datos durante el período de tiempo comprendido entre 18 de mayo-19 de junio de 1998 (ambos inclusive).

Pacientes incluidos en el estudio

La selección de las historias clínicas se realizó atendiendo a los siguientes criterios:

- Pacientes oncológicos o hematológicos que iniciaron tratamiento antibiótico frente a neutropenia febril en el período de tiempo considerado. Se incluyeron igualmente aquellos que ya estuvieran en tratamiento cuando empezó el estudio.
- Se evaluaron todos los casos de neutropenia febril tratados en los servicios de oncología, hematología y UCI.
- Se ha considerado que existe neutropenia febril cuando el recuento de neutrófilos es inferior a $500/\text{mm}^3$ y la temperatura corporal es superior a $38,5^\circ\text{C}$ o se producen tres elevaciones de temperatura superiores a 38°C durante un período de veinticuatro horas. Según criterios de la American Society of Clinical Oncology (ASCO). (12, 13)

Recogida de datos

Las historias clínicas seleccionadas fueron revisadas con objeto de cumplimentar una hoja de recogida de datos previamente consensuada por todos los hospitales participantes.

Dicha hoja consta de cuatro apartados:

1. **Datos del paciente.** Número de historia clínica, nombre, sexo, edad, diagnóstico del proceso oncológico y servicio en el que ingresa el paciente.
2. **Datos de evolución clínica del paciente:**
 - Situación clínica al inicio de tratamiento antibiótico.

- Situación clínica a las setenta y dos horas de inicio de tratamiento.
- Situación clínica a los siete días de tratamiento.

Registrándose en cada uno de ellos recuento de neutrófilos y temperatura corporal.

Al inicio del tratamiento se recogió igualmente la presencia o no de foco, pruebas microbiológicas realizadas al enfermo (hemocultivo/urocultivo), riesgo de nefrotoxicidad y/o alergia a betalactámicos, así como tratamiento (en caso de que exista) con factores estimulantes de colonias y duración del mismo.

3. **Tratamiento antibiótico y antifúngico.** Se registró el tratamiento utilizado especificando en cada caso el antibiótico, dosis diaria prescrita y duración del tratamiento.
4. **Observaciones.**

Valoración de los resultados

Los datos obtenidos se procesaron en una base de datos (Access versión 2.0).

Debido al carácter descriptivo del trabajo se ha optado por expresar los resultados en función del total de episodios de neutropenia febril registrados (porcentaje). Asimismo para describir los datos clínicos y demográficos de la muestra se ha preferido utilizar como índices estadísticos la mediana, amplitud intercuartil y valor máximo y mínimo por considerarlos más correctos dada la distribución asimétrica que siguen algunas de estas variables.

Hospitales participantes

- Hospital Carlos Haya. Málaga.
- Hospital Ciudad de Jaén. Jaén.
- Hospital General Básico Santa Ana. Motril (Granada).
- Hospital Torrecárdenas. Almería.
- Hospital Universitario San Cecilio. Granada.
- Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.
- Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Evaluación de episodios con neutropenia febril

El número total de episodios a evaluar durante el período considerado fue de 65. De los cuales, 25 (38,46%) correspondieron a pacientes varones y 40 (61,53%) a mujeres, con una mediana de edad de 51,5 años. Las características demográficas y clínicas de la muestra quedan recogidas en las tablas 1 y 2, respectivamente.

La distribución de los valores temperatura, recuento de neutrófilos, duración de tratamiento antiinfeccioso y

Tabla 1. Características demográficas de la muestra evaluada

	N.º episodios (%)	Mediana	IQR	Intervalo
Sexo:				
— Hombre	25 (38,46)	—	—	—
— Mujer	40 (61,53)	—	—	—
Total	65 (100)			
Edad	—	51,50	32,50	15-78
Servicio:				
— Hematología	46 (70,76)	—	—	—
— Oncología	19 (29,23)	—	—	—
Total	65 (100)			

IQR: Amplitud intercuartil.

Tabla 2. Características clínicas de la muestra evaluada

	N.º episodios (%)	Mediana	IQR	Intervalo
Temperatura (al inicio del tratamiento)	—	38,00	0,80	36,0-39,8
Recuento de neutrófilos* (al inicio del tratamiento)	—	100	347,50	1-1.083
Riesgo nefrotoxicidad	6 (9,23)	—	—	—
Alergia β-lactámicos	1 (1,53)	—	—	—
Duración tratamiento antiinfeccioso (días)	—	10,00	10,00	2-30
Utilización de CSF	47 (72,31)	—	—	—
Duración tratamiento con CSF (días)	—	6,00	10,00	1-28

* La cifra de neutrófilos se ha expresado en neutrófilos/mm³. IQR: amplitud intercuartil.

duración de tratamiento con factores estimulantes de colonias (CSF) se representa en la figura 1. Para cada variable la línea central representa la mediana, la altura de las cajas los percentiles 25 y 75 y las líneas horizontales los valores máximo y mínimo, excepto los valores «outliers» (0).

Del total de casos evaluados, 46 (70,76%) corresponden a episodios de neutropenia febril en enfermos hematológicos y 19 (29,23%) a patologías oncológicas.

En la tabla 3 se muestra la relación de procesos oncohematológicos presentes en la muestra estudiada.

En el momento de instaurar la terapia empírica antibiótica el mayor número de neutropenias severas (54,34%) se observó en patologías hematológicas (Fig. 2). En el grupo de pacientes oncológicos, aunque en menor proporción (42,34%), también fueron más frecuentes los casos de neutropenia severa respecto a los de carácter moderado y leve.

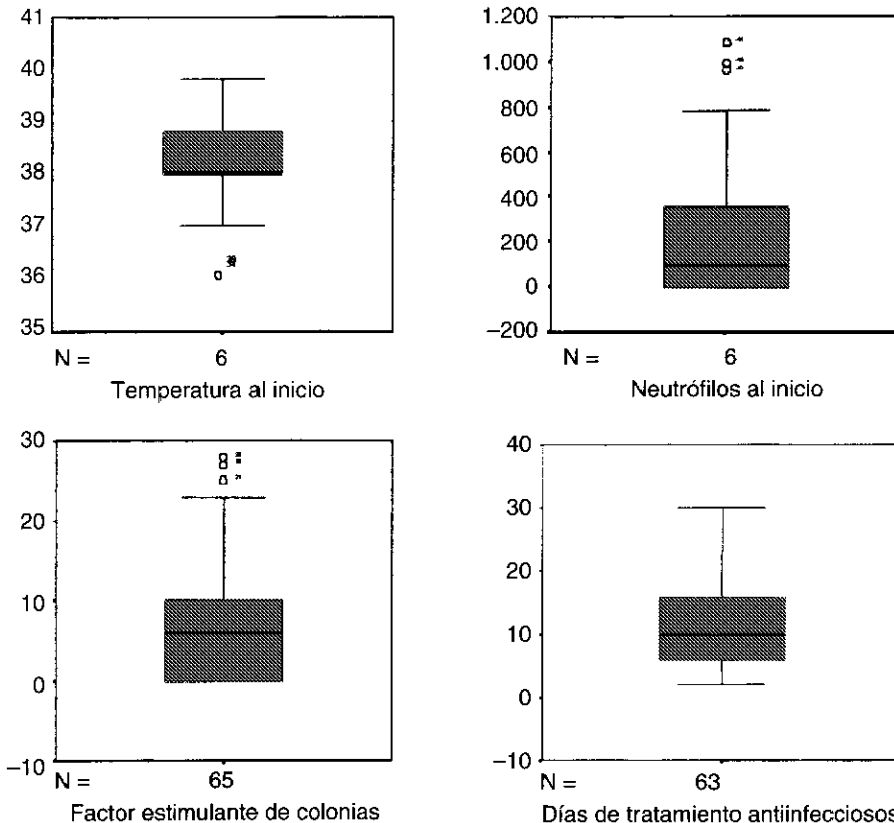


Figura 1.—«Box-plot» de los datos globales de temperatura, recuento de neutrófilos, duración de tratamiento antiinfeccioso y duración de tratamiento con CSF.

Tabla 3. Relación de procesos oncohematológicos

Diagnóstico	N.º pacientes	%
Hematología		
— Leucemia linfóide	12	18,5
— Leucemia mieloide	19	29,2
— Linfoma no Hodgkin	9	13,8
— Mieloma múltiple	4	6,2
— Trasplante de médula ósea ..	2	3
Oncología		
— Neoplasia de mama	6	9,2
— Neoplasia de pulmón	5	7,7
— Otros procesos	8	12,3

Documentar la infección en estos enfermos no siempre es posible. Así, según el Centro de Cáncer M. D. Anderson de la Universidad de Texas es posible hacerlo en un 47% de los pacientes con fiebre y neutropenia, mientras que en el 53% restante se considera fiebre de origen desconocido.

La frecuencia de las infecciones documentadas microbiológicamente difiere de un centro a otro, influyendo factores tales como el uso profiláctico de antibióticos en enfermos de alto riesgo (1, 2).

Las infecciones más frecuentes en este tipo de pacientes, según estudios realizados por la EORTC, se producen en la boca y orofaringe (25%), tracto respiratorio (25%), piel, tejido submucoso y catéteres intravasculares (15%), región perianal (10%), tracto urinario (5-10%), nariz y fosas nasales (5%) y tracto gastrointestinal (5%).

Sin embargo, en el desarrollo de nuestro estudio se observa que la infección asociada a catéter es el origen más frecuentemente descrito en este tipo de pacientes, con nueve casos (13,84%), seguida de infecciones se-

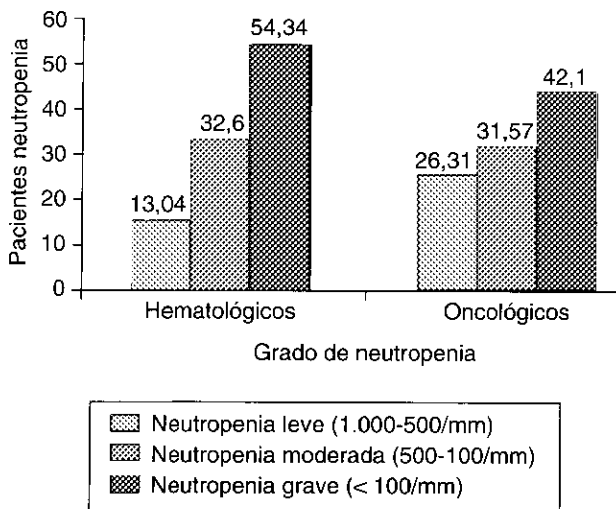


Figura 2.—Grado de neutropenia en pacientes oncohematológicos.

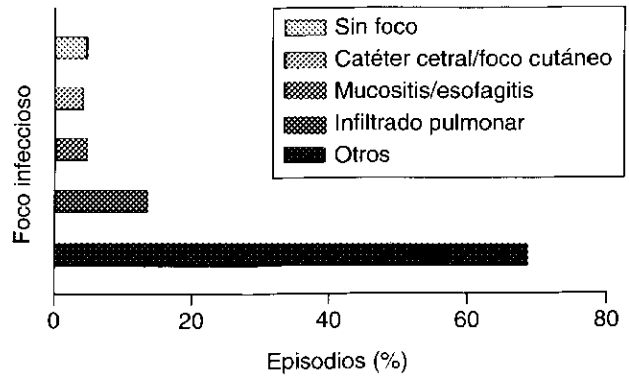


Figura 3.—Focos de infección en pacientes oncológicos con neutropenia.

cundarias a mucositis/esofagitis con cuatro (6,1%) e infiltrado pulmonar con tres (4,2%). El 6,1% restante se debió a otras causas (infecciones urinarias, herpéticas, etc.). En un número importante de casos, 45 (69,2%), no se ha localizado el origen de la infección (Fig. 3).

En lo referente a aislamientos solamente se dispuso de documentación del origen en un 48,7% de los casos en los que se realizó hemocultivo.

Tratamiento empírico de la fiebre en el paciente neutropénico

Tratamiento empírico de inicio

El tratamiento antibiótico de los pacientes neutropénicos debe determinarse en cada centro hospitalario de acuerdo tanto a las consideraciones epidemiológicas de dicha institución como a los patrones de resistencia y el coste.

En la mayoría de los centros se podría tratar a los pacientes considerados de bajo riesgo con monoterapia, mientras que en los enfermos de alto riesgo (< 100/mm³) se recomienda un tratamiento de combinación (17).

Sin embargo, ninguna combinación antibiótica se ha mostrado claramente superior a otra.

Las respuestas obtenidas en el control inicial de la infección son semejantes (60-80%) para las diversas combinaciones antibióticas, pero a pesar de estos buenos resultados y la probada eficacia del tratamiento combinado hay autores que cuestionan su utilidad a favor de la monoterapia (17).

La valoración de los distintos esquemas antibióticos en nuestro estudio reveló que en un 9,23% de los episodios tratados se utilizó un sólo antibiótico, siendo el más frecuente en monoterapia cefepime (2 g/8 horas i.v.), mientras que en el 90,7% restante se empleó una terapia combinada (un 63,07% de tratamientos asociaron dos antibióticos).

La doble combinación antibiótica más empleada ha sido una **cefalosporina** más un **aminoglucósido** (48,78%), siendo ceftazidima la cefalosporina que más frecuentemente se ha asociado. La segunda combinación más usa-

Tabla 4. Esquemas antiinfecciosos utilizados en el tratamiento empírico de episodios febriles en el enfermo oncológico neutropénico

Esquema terapéutico (tratamiento de inicio)	Episodios tratados (n = 65)	%
Monoterapia	6	9,23
Asociación de dos antiinfecciosos	41	63,07
Asociación de tres antiinfecciosos	14	21,53
Asociación de cuatro antiinfecciosos ..	4	6,15

da ha sido una **penicilina** de amplio espectro (piperacilina-tazobactam) más un **aminoglucósido** (26,82%). En el otro 24,4% se asociaron **betalactámicos** con **glicopéptidos** o **quinolonas** más **aminoglucósidos**.

En las tablas 4 y 5 se recogen los antiinfecciosos más utilizados, tanto en monoterapia como en combinación, como terapia de inicio (primeras setenta y dos horas de tratamiento) en los episodios febriles.

De las terapias empíricas combinadas que se aplicaron, el 81,35% de ellas asoció un **aminoglucósido** como segundo antibiótico, prefiriéndose la amikacina en todos los casos.

En 11 de los episodios con neutropenia febril la terapia combinada incluyó desde el inicio un **antifúngico**, utilizándose el fluconazol en nueve de ellos y amfotericina B en los dos restantes. En todos los casos el antifúngico se administró como agente profiláctico.

El ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) recomienda la profilaxis antifúngica en pacientes sometidos a TAMO (trasplante autólogo de médula ósea), en los que aconseja el uso de fluconazol (400 mg/día) o amfotericina B a bajas dosis (0,1-0,25 mg/kg/día) (18).

En nuestro estudio se trató de pacientes diagnosticados de leucemia mielocítica aguda (nueve casos), mieloma múltiple (uno) o sometidos a TAMO (uno); es decir, pacientes considerados de alto riesgo (neutropenia profunda: $< 100/\text{mm}^3$ y prolongada: tres semanas), en cuyo caso ciertos autores y a la vista de los resultados obtenidos en ensayos clínicos llevados a cabo en este tipo de pacientes (19) aconsejan igualmente la administración de fluconazol por vía oral (400 mg/d) en estos enfermos, aunque serán necesarios más estudios de tipo multicéntrico y aleatorizado para establecer la eficacia real, así como las indicaciones del fluconazol en profilaxis.

En cuanto a la incorporación de **glicopéptidos** (vancomicina y teicoplanina) como parte del tratamiento empírico de inicio, en nuestro estudio fue incluido un glicopéptido en el régimen antibiótico inicial en 16 de los episodios evaluados (27,1%), siendo la teicoplanina el más empleado (81,25%). De estos 16 episodios, sólo en ocho estaría justificada la inclusión del glicopéptido como triple terapia (cinco por infección de catéter central y en los tres restantes por sospecha de infección por estafilococo metilín resistente).

Ajuste del tratamiento antiinfeccioso inicial

La evaluación de los resultados de la terapia *setenta y dos horas* después del comienzo es esencial durante el seguimiento del tratamiento antibiótico. La necesidad de cambio en el régimen antibiótico viene dada tanto por la persistencia de la fiebre como por la situación clínica del enfermo, de modo que siempre que ésta se mantenga dentro de un estado satisfactorio, a pesar de la persistencia de la fiebre, el régimen empírico inicial no debería modificarse. La fiebre «per se» no es motivo para variar un tratamiento, de hecho puede ser resultado de la quimioterapia, del propio tratamiento antibiótico o de la malignidad subyacente (2).

En contraste será precisa una modificación de la terapia cuando la clínica del paciente esté claramente deteriorada mientras continúa con el tratamiento empírico.

En nuestro estudio, y tras evaluar persistencia de fiebre y recuento de neutrófilos a las setenta y dos horas del inicio del tratamiento antibiótico, se observó cambio en la terapia inicial en 19 de los 65 episodios estudiados (29,2%). En cuatro de ellos la fiebre había remitido aunque la neutropenia se mantuvo, a pesar de ello en los cuatro se añadió un **glicopéptido** (vancomicina o teicoplanina) al tratamiento de inicio (sólo en uno de ellos se recogió documentación microbiológica). En otro de los casos se recuperó la neutropenia y la fiebre, dándose de alta al enfermo, al cual se le modificó previamente el tratamiento (claritromicina y ciprofloxacino por vía oral).

En el resto de episodios el enfermo continuaba febril y con cifras de neutrófilos inferiores a $1.000/\text{mm}^3$, por lo que se añadió a la terapia de inicio vancomicina o teicoplanina (ocho casos) o bien fue incorporado un antifúngico (cuatro casos).

En los dos restantes la terapia inicial fue sustituida a los tres días por otra combinación antibiótica (en una de ellas se justificó microbiológicamente esta modificación) (tabla 6).

Todos los episodios con neutropenia febril que requirieron una modificación en el tratamiento habían sido tratados inicialmente con una terapia combinada (no hubo modificaciones, sin embargo, en los tratados con monoterapia).

Por otra parte, en 10 episodios (15,4%) se observó fiebre persistente o recurrencia seis o siete días después del comienzo de la terapia, por lo que se modificó el tratamiento de inicio (**betalactámico más aminoglucósido**), añadiéndose **amfotericina B** en dos casos (uno de ellos por candidiasis esofágica) y un **glicopéptido** en otros cinco. En el resto y tras documentación microbiológica se sustituyó el tratamiento empírico inicial por el específico.

Utilización de factores estimulantes de colonias

En algunos casos las infecciones en el paciente neutropénico no responden a la terapia antiinfecciosa, persis-

Tabla 5. Antiinfecciosos más empleados desglosados por esquema terapéutico

Esquema terapéutico (tratamiento de inicio)	Episodios tratados (n = 6)	%
Monoterapia		
— Cefepima	3	50
— Ceftazidima	1	16,6
— Imipenem	1	16,6
— Ceftriaxona	1	16,6
Esquema terapéutico (tratamiento de inicio)	Episodios tratados (n = 41)	%
Asociación de dos antiinfecciosos		
<i>Cefalosporina 3.^a-4.^a generación</i> Ceftazidima (21) Ceftriaxona (1) Cefepima (4)	<i>Aminoglucósido</i> Amikacina (23)	23 56,09
	<i>Glicopéptido</i> Teicoplanina (3)	3 7,31
<i>Penicilina amplio espectro</i> Piperacilina-tazobactam (12)	<i>Aminoglucósido</i> Amikacina (11)	11 26,82
	<i>Glicopéptido</i> Teicoplanina (1)	1 2,43
<i>Carbapenémicos</i> Meropenem (2)	<i>Glicopéptido</i> Vancomicina (1)	1 2,43
	<i>Macrólido</i> Eritromicina (1)	1 2,43
<i>Quinolonas</i> Ciprofloxacino (1)	<i>Aminoglucósido</i> Amikacina (23)	1 2,43
Esquema terapéutico (tratamiento de inicio)	Episodios tratados (n = 14)	%
Asociación de tres antiinfecciosos		
<i>Cefalosporina 3.^a-4.^a generación</i> Ceftazidima (4) Cefepima (1)	<i>Glicopéptidos</i> Teicoplanina (1)	1 7,14
	<i>Aminoglucósido</i> Amikacina (23)	2 14,28
	<i>Antifúngicos</i> Fluconazol (2)	1 7,14
	<i>Sulfamidas</i> Cotrimoxazol (1)	1 7,14
	<i>Glicopéptido</i> Teicoplanina (1)	1 7,14
	<i>Antifúngicos</i> Fluconazol (1)	1 7,14
<i>Penicilina amplio espectro</i> Piperacilina-tazobactam (4)	<i>Macrólido</i> Eritromicina (1)	2 14,28
	<i>Antifúngicos</i> Fluconazol (2)	1 7,14
	<i>Sulfamidas</i> Cotrimoxazol (1)	1 7,14
<i>Carbapenémicos</i> Imipenem (1) Meropenem (2)	<i>Tetraciclina</i> Doxiciclina (1)	1 7,14
	<i>Antifúngicos</i> Fluconazol (1)	1 7,14
	<i>Sulfamidas</i> Cotrimoxazol (1)	1 7,14
	<i>Aminoglucósidos</i> Amikacina (1)	1 7,14
<i>Aminoglucósido</i> Amikacina (1)	<i>Glicopéptido</i> Teicoplanina (1)	1 7,14
	<i>Antifúngico</i> Amfotericina B (1)	1 7,14
Esquema terapéutico (tratamiento de inicio)	Episodios tratados (n = 4)	%
Asociación de cuatro antiinfecciosos		
— Ceftazidima + amikacina + teicoplanina	Fluconazol	2 50
— Piperacilina + amikacina + vancomicina + fluconazol + tazobactam	Anfotericina B	1 25
		1 25

Tabla 6. Modificaciones antibióticas al régimen empírico inicial

Evolución clínica del paciente a las 72 horas	Modificación en el tratamiento	N.º de casos
Remisión de fiebre y persistencia de neutropenia	Asociación de un glicopéptido.	4
Remisión de fiebre y neutropenia	Cambio a medicación oral.	1
Persistencia de fiebre y neutropenia	Asociación de un glicopéptido.	8
	Incorporación de un antifúngico:	
	— Fluconazol.	3
	— Amfotericina B liposomal.	1
	— Cambio a otro esquema antibiótico.	1
Documentación microbiológica de la infección	Cambio a antibiótico específico.	1
Total		19 (29,2%)

tiendo en la mayoría la neutropenia profunda y la fiebre a pesar del ajuste antibiótico y la adición de antifúngicos.

La administración de G-CSF (filgrastim) y GM-CSF (sargamostrim) pueden reducir la incidencia y duración de episodios de neutropenia febril después de la quimioterapia en determinados casos. Aunque el uso rutinario de factores estimulantes de colonias como terapia adyuvante en pacientes neutropénicos con fiebre de origen desconocido no está recomendado, en determinadas situaciones en las que se prevé un empeoramiento en las condiciones clínicas del paciente, tales como neumonía, episodios de hipotensión, celulitis severa, infecciones fúngicas sistémicas y disfunción multiorgánica secundaria a la sepsis, el uso de estos agentes sí está indicado.

Según recomendaciones de la ASCO y de la Infectious Diseases Society of America la terapia con CSF debería considerarse también en pacientes de alto riesgo con neutropenia severa mantenida e infección documentada que no responde al tratamiento antibiótico (20, 21). En caso de utilizarse el tratamiento debe retirarse una vez que el recuento de neutrófilos sea $> 500-1.000/\text{mm}^3$ (16).

En nuestro estudio se emplearon CSF en 47 episodios (72,3%) (tabla 2). De ellos, 25 corresponden a pacientes considerados de alto riesgo, los cuales presentaron un recuento de neutrófilos $< 100/\text{mm}^3$. Según las recomendaciones establecidas por los organismos anteriormente citados (21) tan sólo en un 53,2% de los casos en los que se administraron **factores estimulantes de colonias** estaría justificado su uso.

En seis de los episodios la terapia con CSF se implantó previamente al tratamiento antibiótico; en la mayoría (25 casos) se inició a la vez que el tratamiento, mientras que en el resto la administración de dichos factores tuvo lugar a lo largo del mismo.

El promedio fue de 6,8 dosis administradas por paciente.

Valoración del cumplimiento de protocolos

Se ha evaluado el grado de adecuación de cada hospital a sus propios protocolos. En la figura 4 se muestran cinco

de los siete centros que han participado en el estudio y que poseen elaborados protocolos de tratamiento (tabla 7).

Así, A, B, C, D y E representan a cada uno de estos hospitales, figurando en cada caso el número total de episodios tratados, junto al número de casos en los que el tratamiento se ajusta realmente al protocolo instaurado por dicho centro.

De los resultados expuestos en la figura 4 se observa que C (75%) y D (60%) son los centros hospitalarios con mayor cumplimiento. En el caso de B y A la adecuación al protocolo fue del 50,6 y 50%, respectivamente. El caso de E no se considera representativo por estudiar un solo caso (100%).

De los dos hospitales que carecen de protocolo, uno de ellos presentó un porcentaje de cumplimiento alto (40%) para el esquema piperacilina-tazobactam más amikacina implantado por otros centros. Asimismo en B y D se observó el cumplimiento (5,8 y 5%, respectivamente) de un protocolo diferente al del propio hospital.

Entre los motivos de incumplimiento más frecuentes se encontraron la administración, no justificada, de teicoplanina o amfotericina B como terapia de inicio, fluconazol a las cuarenta y ocho horas, el empleo de ceftazidima o ceftriaxona en monoterapia o bien la asociación de antibióticos que no se ajustan a ninguno de los protocolos instaurados tales como la asociación de meropenem o imipenem junto a amikacina y teicoplanina o bien cefepima más amikacina.

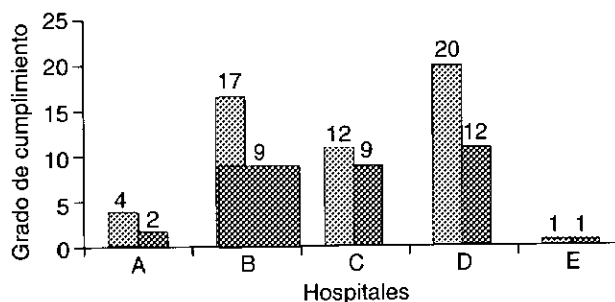


Figura 4.—Grado de cumplimiento de protocolos por hospital.

Tabla 7. Protocolos de tratamiento empírico instaurados en nuestros hospitales

	Hospital
Primera elección	
— Piperacilina-tazobactam 4 g/6-8 h + amikacina 500 mg/12 h	A/B/C
— Ceftazidima 2 g/8 h + amikacina 500 mg/12 h ..	A/C/D/E
— Cefepima 2 g/8 h + teicoplanina 400 mg/24 h ..	B
• Si alergia a betalactámicos: ciprofloxacino 400 mg/12 h + amikacina 500 mg/12 h	C/D
• Si deterioro renal: imipenem 500 mg/6 h	C/D
Relacionado con catéter central	
— Piperacilina-tazobactam 4 g/8 h + amikacina 500 mg/12 h + vancomicina 1 g /12 h	C
— Ceftazidima 2 g/8 h + amikacina 500 mg/12 h + vancomicina 1g/12 h	D
Con mucositis orofaríngea/esofagitis	
— Tratamiento empírico inicial + fluconazol 200 mg/24 h v.o.	C/D
Sospecha de foco abdominal o perirrectal	
— Tratamiento empírico inicial + clindamicina 600 mg/8 h	C/D
Foco pulmonar	
— Tratamiento empírico inicial + cotrimoxazol 20 mg/kg/24 h + eritromicina 1 g/6 h	C/A

A la vista de estos resultados podemos concluir lo siguiente:

- El estudio realizado supone una aproximación para conocer en el ámbito hospitalario la situación y el perfil de utilización de antiinfecciosos en el tratamiento de la neutropenia febril del enfermo oncohematológico.
- El tratamiento empírico más utilizado en nuestro medio ha sido la doble combinación de una **cefalosporina** más un **aminoglucósido** (63,07%), siendo ceftazidima y amikacina, respectivamente, los que con más frecuencia se asociaron.
- La monoterapia está generando un interés creciente como alternativa aconsejable a la terapia combinada, especialmente como tratamiento de pacientes considerados de bajo riesgo. En nuestro estudio, sin embargo, se han tratado con monoterapia neutropenias moderadas-severas, presentando los pacientes una buena evolución
- Aunque el uso rutinario de factores estimulantes de colonias como terapia adyuvante en la neutropenia febril no está recomendado, su administración en nuestros centros sanitarios ha sido elevada (72,3%), si bien en un 53% de los casos su uso se justifica por tratarse de pacientes de alto riesgo con neutropenia mantenida, en cuyo caso sí está indicada su administración.

— La mayoría de nuestros centros hospitalarios poseen protocolos instaurados que recogen el tratamiento antiinfeccioso de la neutropenia febril. El grado de adhesión a los protocolos por parte de cada centro varía entre un 50 y un 75%.

AGRADECIMIENTOS

A laboratorios AMGEN por su apoyo al Grupo de Trabajo en Farmacia Oncológica de la Zona Andalucía Oriental al que pertenecen los hospitales participantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kenneth VI, Rolston, MD. Current treatment of infection in the neutropenic patient. Medical Oncology, 2th ed. New York: Huntington; 1996. p. 599-605.
2. De Lalla F. Antibiotic treatment of febrile episodes in neutropenic cancer patients. Drugs 1997;53:4789-804.
3. Schimpf SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. Am J Med 1986;80:13-20.
4. Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zimmer SH, De Bock R, Del favero A, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacine as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40:1108-15.
5. Vandercam B, Gerain J, Humblet Y, Ferrant A, Wauters G, Moreau M, et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy for febrile neutropenic cancer patients. Ann Hematol 2000; 79:152-7.
6. Engervall P, Kalin M, Dornbush K, Bjorkholm M. Cefepime as empirical monotherapy in febrile patients with hematological malignancies and neutropenia: a randomized, single-center phase II trial. Chemother 1999;11:278-86.
7. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Meropenem versus ceftazidima más amikacina como tratamiento empírico en pacientes con cáncer granulocitopénicos con episodios febriles. Ensayo XI. Protocolo n.º 4693; 1998.
8. De Vita VT Jr. Evaluation of the febrile cancer patient. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer: principles and practice of oncology, 5th ed. Philadelphia: Lipincott-Raven Press; 1997. p. 1-12.
9. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing ceftazidima alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. N Engl J Med 1986;315:552-8.
10. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidima combined with a short or long course of amikacina for empirical therapy of gramnegative bacteraemia in cancer patients with granulocytopenia. N Engl J Med 1987;317: 1692-8.
11. European Organization for Research and Treatment of Cancer EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Vancomy-

- cin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991;163:951-8.
12. Maschmeyer G. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. *Diag Microbiol Infect Dis* 1999; 34:205-12.
 13. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999;29:503-7.
 14. Shenep J, Hughes WT, Roberson PK, et al. Vancomycin, ticarcillin and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med* 1988;319:1053-8.
 15. Rubin M, Pizzo PA. Antibiotics for the treatment of febrile children with neutropenia and cancer. *N Engl J Med* 1989;320:939.
 16. Uyl de Groot C, Vellenga E, De Vries E, Lowenberg B, Stoter G, Rutten F. Treatment costs and quality of life with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with antineoplastic therapy-related febrile neutropenia. *Pharmacoeconomics* 1997; 12: 351-60.
 17. Berrocal A, Vicent J, Camps C. Prevención y tratamiento de las infecciones. En: González Barón M, ed. *Oncología clínica*, 2.ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamérica de España; 1998. p. 605-15.
 18. Sevilla Azzati E, Escobar Rodríguez I, Martínez Nieto C, et al. Estudio multicéntrico de utilización de antifúngicos en el paciente oncohematológico. *Farm Hosp* 1998; 22:188-96.
 19. Preston SL, Briceland LL. Fluconazole for antifungal prophylaxis in chemotherapy-induced neutropenia. *Am J Health-Syst Pharm* 1995;52:164-73.
 20. ASCO. Recommendations for the use of hematopoietic colony stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994;12:2471-508.
 21. ASCO. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony stimulating factors: evidence based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14:1957-60.