

Guia clínica del diagnòstic i tractament de la neutropènia febril post- quimioteràpia

Sabadell, octubre 2009

Corporació
Parc Taulí



Hospital
de Sabadell



Paraules clau: **Paraules clau:** neutropenia febril, pacient neutropènic.

Data prevista propera revisió: octubre 2011

COORDINADOR:

Dra. Elsa Dalmau Pórtulas. Adjunt Servei Oncologia Mèdica,
edalmau@tauli.cat

AUTORS

- Berta Cisteró Roig. Metge Adjunt. Servei Urgències.
- Bernat Font Creus. Cap de Secció. Metge consultor. Servei Malalties Infeccioses.

COL·LABORADORS

- Dr. Joan Falcó Fages. Cap de Servei. Radiologia Intervencionista.
- Dr. Manuel Hernández Ávila. Metge Adjunt de Medicina Interna. Unitat d'Hospitalització Domiciliària.
- Dr. Anisi Moron Besoli. Farmacèutic. Servei de Farmàcia.

ÍNDIX

1. INTRODUCCIÓ	4
2. ETIOPATOGÈNIA	5
3. EXPLORACIONS AL DIAGNÒSTIC	6
4. GRUPS DE RISC	7
5. TRACTAMENT	8
A. Maneig terapèutic en paciente de baix risc i alt risc	8
B. Factors estimuladors de colònies	13
6. CRITERIS D'INCLUSIÓ DE PACIENTS AMB NEUTROPÈNIA FEBRIL A LA HOSPITALITZACIÓ DOMICILIÀRIA (HaD)	14
7. ALGORITME D'ACTUACIÓ	15
8. BIBLIOGRAFIA GENERAL	16

1. INTRODUCCIÓ

La presència de neutropènia és habitual en pacients oncològics sotmesos a quimioteràpia citotòxica. Quan la xifra de neutròfils és inferior a 1000 cel/mm² s'incrementa el risc d'infecció amb una freqüència i severitat inversament proporcional al recompte de neutròfils.

Parlem de **neutropènia severa** quan la xifra de neutròfils és igual o inferior a 500 cel/mm³ o inferior a 1000 en descens ràpid i de **neutropènia profunda o greu** quan els neutròfils són inferiors a 100 cel/mm³.

Els símptomes i signes clínics d'infecció poden ser molt subtils en pacients mielosuprimits, essent la febre (> 38 C⁰) amb freqüència l'únic signe de presentació.

Es demostrarà una infecció en el 50-60% dels pacients neutropènics amb febre i amb presència d'hemocultius positius en només un 20-25%.

Donada la gravetat de les possibles complicacions d'aquesta entitat, és important incidir en el diagnòstic precoç i un maneig terapèutic adequat, afavorint així una resolució ràpida del procés, evitant ingressos més prolongats i l'ús d'exploracions complementàries i tractaments més agressius.

Basant-nos en l'etiopatogènia més freqüent causant de la neutropènia febril i dels factors de risc dels pacients diagnosticats, hem elaborat una guia que té com a objectiu la revisió en el procés de diagnòstic d'una forma sistemàtica per optimitzar el temps i exploracions complementàries a realitzar i l'actualització del tractament empíric en els diferents grups de risc i després del diagnòstic microbiològic. S'incideix en el control i valoració reglada de l'evolució del pacient i la pauta a seguir segons els resultats clínics i microbiològics obtinguts.

Per tant, serà aplicable en tot pacient adult amb sospita de neutropènia febril post-quimioteràpia en qualsevol dels àmbits i serveis de l'hospital.

Per a la creació del document ha calgut revisar el protocol existent del 2004 juntament amb les guies clíniques espanyola, europea i americana i les últimes recomanacions publicades sobre l'ús dels diferents antibiòtics en els subgrups de pacients esmentats.

Anualment els diferents professionals implicats faran una revisió i actualització del document basant-se en les noves publicacions i modificacions aparegudes sobre el tema.

2. ETIOPATOGENIA

Els gèrmens més freqüentment causants d'infecció en aquests pacients són en un 60-70% dels casos cocs gram positius: *Staphylococcus plasma coagulasa negatiu* (SPCN), *S. aureus*, *Streptococs viridans*, *Enterococcus sp.i* en un 30-40% Gram negatiu: *E. coli*, *Klebsiella*, *Ps aeruginosa*, *Enterobacter*.

BACTÈRIES CAUSANTS D'INFECCIÓ EN PACIENTS NEUTROPÈNICS

Tinció Gram	Freqüents (> 5%)	Poc freqüents (<5%)	Excepcionals
Gram (+) (60%-70%)	SPCN (<i>S. epidermidis</i>) <i>S. aureus</i> <i>Streptococcus viridans</i>	<i>Strp.s pneumoniae</i> <i>Strp. grup A</i> <i>Enterococcus faecalis/faecium</i> <i>Corynebacterium sp</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium sp</i>	<i>Bacillus cereus</i> <i>Listeria monocitogenes</i>
Gram (-) (30%-40%)	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella sp</i> <i>Pseudomona aeruginosa</i>	<i>Capnocytophaga sp</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Bacteroides sp</i> <i>Fusobacterium sp</i>	<i>Aeromonas sp</i> BGN no fermentadors <i>Legionella</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Leptotrichia buccalis</i>

3. EXPLORACIONS AL DIAGNÒSTIC

A) **Exploració clínica sistemàtica** de pell i mucoses, ORL, neurològica, aparell respiratori, abdominal, genitals i qualsevol entrada de catèter.

B) **Exploracions complementàries** a realitzar en **tots** els pacients:

- 1-. Hemograma, ionograma, funció hepàtica i renal.
- 2-. Sediment d'orina
- 3-. Hemocultius: dos per via perifèrica i un a través de catèters.
- 4-. Urocultiu (tot i que el sediment sigui negatiu)
- 5-. Rx tòrax (2 projeccions)

C) **Exploracions complementàries** a realitzar **eventualment i segons la clínica associada**:

- 1- Proves de coagulació, Equilibri Àcid-base.
- 2- Tinció Gram i cultiu d'exudat/s, frotis fosses nasals, faringe, recte
- 3- Aspiració-biòpsia per citologia de lesions cutànies
- 4- Tincions per fongs
- 5- Coprocultius i prova de detecció de toxina de Cl. Difficile a femta
- 6- Serologies i detecció d'Antigen de Pneumococ i Legionella en orina
- 7- Examen i cultiu de LCR (si sospita de meningitis).
- 8- TAC tòrax, sinus paranasals, SNC o Abdominal.

4. GRUPS DE RISC

A la pràctica clínica i per a la valoració del tractament, la neutropènia febril es divideix en dos grups:

Neutropènies de baix risc	Neutropènies d'alt risc
<ul style="list-style-type: none"> 1-. Pacients amb tumors sòlids tractats amb QT convencional. 2-. Temperatura menor a 39°C 3-. No comorbiditat associada 4-. Bon estat general i sense focalitat infecciosa associada 5-. Neutropènia > 100 cel / mm³ i que es preveu de curta durada (< 7 dies) 6-. Estabilitat clínica i hemodinàmica 7-. Absència d'antecedents d'infecció fúngica disseminada o d'aïllament microbiològic de bacteries resistents. 8-. Edat < 60 anys 9-. Condicions socials acceptables (bon suport familiar, nivell cultural acceptable, residència pròxima al centre hospitalari....) 	<ul style="list-style-type: none"> 1-. Neutropènia severa (< 100 cel/ mm³) 2-. Neutropènia prolongada (> 7 dies) 3-. Pacients amb neoplàsies hematològiques 4-. Pacients sotmesos a transplant de progenitors hematopoietics. 5-. Comorbiditats severes 6-. Paràmetres analítics / hemodinàmics de sepsis 7-. Infecció greu documentada (pneumònia/ meningitis) 8-. ECOG > 2 i/o MEG. 9-. Fallida en el maneig d'una <u>neutropènia febril de baix risc.</u>

5. TRACTAMENT

A) MANEIG TERAPÈUTIC EN PACIENTS DE BAIX RISC I ALT RISC

* **Neutropènies de baix risc:** hauran de ser avaluades individualment per ser tractades de forma ambulatoria

Pauta: CIPROFLOXACINO 750 mg/12h + AMOXICLAVULÀMIC 875 mg/8h

Si al·lèrgia als betalactàmids:

1. Ciprofloxacino 750 mg/12h + Clindamicina 600 mg/8 h
2. Levofloxacino 500 mg/12h

Durada: El tractament es mantindrà almenys 5 dies

En aquests casos cal contactar amb l'equip d'Hospitalització Domiciliària per fer un seguiment i control analític en 24-48 hores. La reaparició de febre i/o aparició d'un focus d'infecció són criteris d'ingrés.

* **Neutropènies d'alt risc:**

ANTIBIOTERÀPIA EMPÍRICA INICIAL

Pauta de monoteràpia (1), (3)

Elecció: PIPERACILINA-TAZOBACTAM 4 gr/6 -8 h. ev

Opcional: Meropenem 1 gr/ 8 h. ev. (2)

Cefipime 2 gr/8-12h. ev. (2)

Al·lèrgia a betalactàmics (*anafilàxia*): Aztreonam 1-2 gr/ 6-8 h. Ev (2)

(1). **Afegir aminoglicòsid (Amikacina 15 mg/ kg/ dia ev)** si:

- clínica d'infecció focal (excepte ITU),
- sospita d'infecció per pseudomonas,
- distress respiratori, sepsi greu o shock (*en aquesta situació associar Vancomicina*)

(2). Si s'utilitzen aquests fàrmacs aconsellem associar inicialment un aminoglicòsid fins conèixer la negativitat dels cultius per *Pseudomonas*. S'ha de mantenir la biteràpia si hi ha alguna de les indicacions esmentades abans (1).

(3) **Afegir glucopeptid si hi ha sospita d'infecció per gram-positius:** Mucositis greu, sospita d'infecció del catèter (febre després de la seva manipulació, pus en el lloc d'inserció o en el túnel subcutani, èmbols sèptics), alta prevalença hospitalària o colonització per MRSA (*), pacients amb inestabilitat hemodinàmica/shock sèptic, pneumònia greu, distress.

Pauta: monoteràpia + VANCOMICINA 1gr/12h ev

La Vancomicina és el fàrmac d'elecció. No s'utilitzarà si $FG < 30$ mL/min. o factors mèdics que ho contraindiquin. En aquest cas es pot canviar pautar Teicoplanina 400mg/24h ev (primera dosis 800 mg).

En cas de bacterièmia per MARSa i mala evolució amb Vancomicina o $MIC \geq 2$ a Vancomicina es podria valorar el tractament amb Daptomicina 6 mg/Kg ev o Linezolid 600 mg/12h ev.

(*) Cal tenir present l'augment d'MRSA. Atès que fins ara, encara és poc freqüent en el nostre medi, ens basarem en l'aplicació de criteris de sospita per establir la necessitat de cobertura antibiòtica:

1- Colonització prèvia per MRSA ó

2- Criteris de risc (≥ 2):

- Procedir d'una residència o centre sociosanitari
- Antibioteràpia prèvia els últims 3 mesos
- Diàlisi (insuficiència renal crònica)
- Hospitalització (> 2 dies) en els últims 3 mesos
- Edat > 65 anys

Als 3-5 dies s'ha de fer la **primera valoració** si no apareixen canvis com un empitjorament clínic o resultats dels cultius inicials.

Remet la febre als 3-5 dies:

- Si no hi ha factors de risc i els cultius són negatius es pot parar la vancomicina.
- Es suspendrà l'antibiòtic als 4-5 dies de l'apirèxia si el pacient està assintomàtic i té més de 500 neutròfils.
- Si el pacient queda afebril i assintomàtic però la neutropènia persisteix es podria suspendre l'antibiòtic si el pacient es manté controlat, amb mucoses intactes i no hi ha procediments invasius o s'administra quimioteràpia. Una altre opció podria ser passar el tractament a via oral amb ciprofloxacino i amoxiclavulàmic.
- Si es defineix l'infecció causant i es recupera la neutropènia es retirarà l'antibiòtic als 4-5 dies de la apirèxia si hi ha resolució clínic, micro i radiològica. Si la neutropènia és persistent, el tractament es mantindrà

almenys 8-10 dies , tot i que alguns autors recomanen mantenir-los fins que es recuperi la neutropènia.

Es pot valorar l'Hospitalització Domiciliària en el casos en els que el pacient evoluciona favorablement, amb remissió de la febre i es creu necessari mantenir el tractament antibiòtic endovenós.

Persisteix la febre i la neutropènia als 3-5 dies

Cal avaluar de nou:

- Febre no bacteriana
- Resistència als antibiòtics pautats
- Aparició d'una 2^o infecció
- Febre d'origen tumoral
- Infecció de localització avascular (catèter/abscess)

I s'haurà de sol·licitar:

- Nous hemocultius amb resines (2)
- Cultiu de catèter i altres possibles focus d'infecció
- Noves proves d'imatge: Rx torax, Eco abdominal, TC...(segons clínica)
- **SI NO HI HA PROGRESSIÓ** de la infecció, ni de la clínica i la re-avaluació és negativa es pot seguir amb la mateixa pauta antibiòtica (en especial si es preveu la recuperació de la neutropènia en els propers 3-5 dies).
Valorar parar la Vancomicina si els cultius son negatius.
- **SI HI HA PROGRESSIÓ** de la infecció:
afegir **Vancomicina** si no la portava
valorar canviar la pauta d'antibiòtics

Persisteix la febre i la neutropènia al 5è- 7è dia de tractament:

Cal fer una revaloració clínica:

- Biòpsies de lesions sospitoses cutànies o mucoses
- Rx tòrax i sinus, endoscòpia i TC de tòrax i abdomen.
- Estudi de galactomanano en sang (2 determinacions de forma seriada)
- Considerar associar G-CSF
- Valorar recanvi de catèter (veure protocol d'infeccions associades a catèters)
- Considerar la possibilitat d'infecció vírica: CMV, VHS, VEB...

Els pacients que persisteixen febrils al 5è-7è dia malgrat el tractament antibiòtic, serien candidats a TRACTAMENT ANTIFÚNGIC (*)

Un terç dels pacients amb neutropènia febril que no responen després d'uns 5-7 dies d'antibiòtic poden tenir infeccions fúngiques. Candida i Aspergillus són els fongs principalment implicats, encara que d'altres com Mucor, Fusarium, Scedesporium spp. poden comportar-se com a gèrmens oportunistes.

Altres situacions que obliguen a pensar en una possible infecció fúngica són:

- Febre que reapareix després de remetre
- Sinusitis o lesions ulceroses nasals (aspergillus, mucor)
- Infiltrats pulmonar focals (aspergillus)
- Abscés cerebral (aspergillus, candides)
- Afectació hepato-esplènica (candidiasis)
- Lesions cutànies disseminades (candides, criptococcus, aspergillus fusarium, scedesporium)

(*) Afegir:

1) CASPOFUNGINA 70 mg ev el primer dia i 50 mg/dia després

ó

2) ANFOTERICINA lipídica (ABELCET) o liposomal (AMBISOME)
3-5 mg/Kg/dia ev.

Nota: El VORICONAZOL (6 mg/ Kg /12 h inicials seguits de 4 mg/ Kg/12 h), només s'administra en cas d'alta sospita d'aspergilosis invasiva.

Es pot valorar el tractament amb Anidulafungina en cas d'interaccions importants amb la Caspofungina.

Consideracions:

- Si NO HI HA una evidència d'infecció per fongs i es preveu una recuperació leucocitària en pocs dies podem evitar introduir l'antifúngic.
- S'intentarà evitar l'associació de fàrmacs nefrotòxics.
- Si s'identifica la infecció fúngica adequarem el tractament segons el tipus i extensió de la mateixa
- Si la febre i la neutropènia es resol i el pacient està asimptomàtic es pot retirar l'antifúngic. Si la neutropènia persisteix tot i estar afebril i estable i no hi ha lesions sospitoses de fongs es pot retirar a les 2 setmanes.

Si el pacient persisteix febril, neutropènic i inestable, s'ha de mantenir fins que la neutropènia es recuperi.

El tractament empíric amb ANTIVÍRICS no es recomana.

- Si hi ha lesions d'herpes oral o Varicel·la Zoster s'administrarà ACICLOVIR 5-10 mg/ kg/ 8 h independentment de la febre.
- Si la infecció és per CMV (esofagitis) s'administrarà GANCICLOVIR 5mg/kg/12h ev o FOSCARNET 90mg/kg/12h ev
- En malalts amb infecció respiratòria per virus sincitial s'administrarà RIBAVIRINA aerosol 60 mg/mm³ en 2 h /cada 8 hores x 5 dies
- En malalts amb infecció respiratòria per influenza o parainfluenza s'administrarà AMANTADINA 100mg/12 h vo

Persisteix la febre, els neutròfils són > 500, els cultius són negatius i no hi ha focus d'infecció evident: s'individualitzarà la conducta a seguir, encara que generalment es poden parar els antibiòtics als 4-5 dies de la recuperació granulocítica i fer un control clínic estricte.

B) FACTORS ESTIMULADORS DE COLÒNIES (G-CSF)

No són adequats per a la profilaxis de neutropènies de curta durada.

No s'administraran de rutina.

Únicament s'utilitzaran en:

- Neutropènia severa ($N < 100$ cel/ mm³)
- Neutropènia precoç (abans de 10 dies post QT)
- Neutropènia prolongada (> 7 dies de duració)
- Infecció greu documentada (pneumonia, cel.lulitis, sinusitis, fallida multiorgànica per sepsis ..)
- Comorbiditats severes
- ECOG > 2
- Fallida en el maneig de la neutropènia febril encara que sigui de baix risc (febre persistent o neutropènia persistent)

Pauta: Neupogen ® (Vials de 300 i 480) 5 µg/Kg/dia via sc

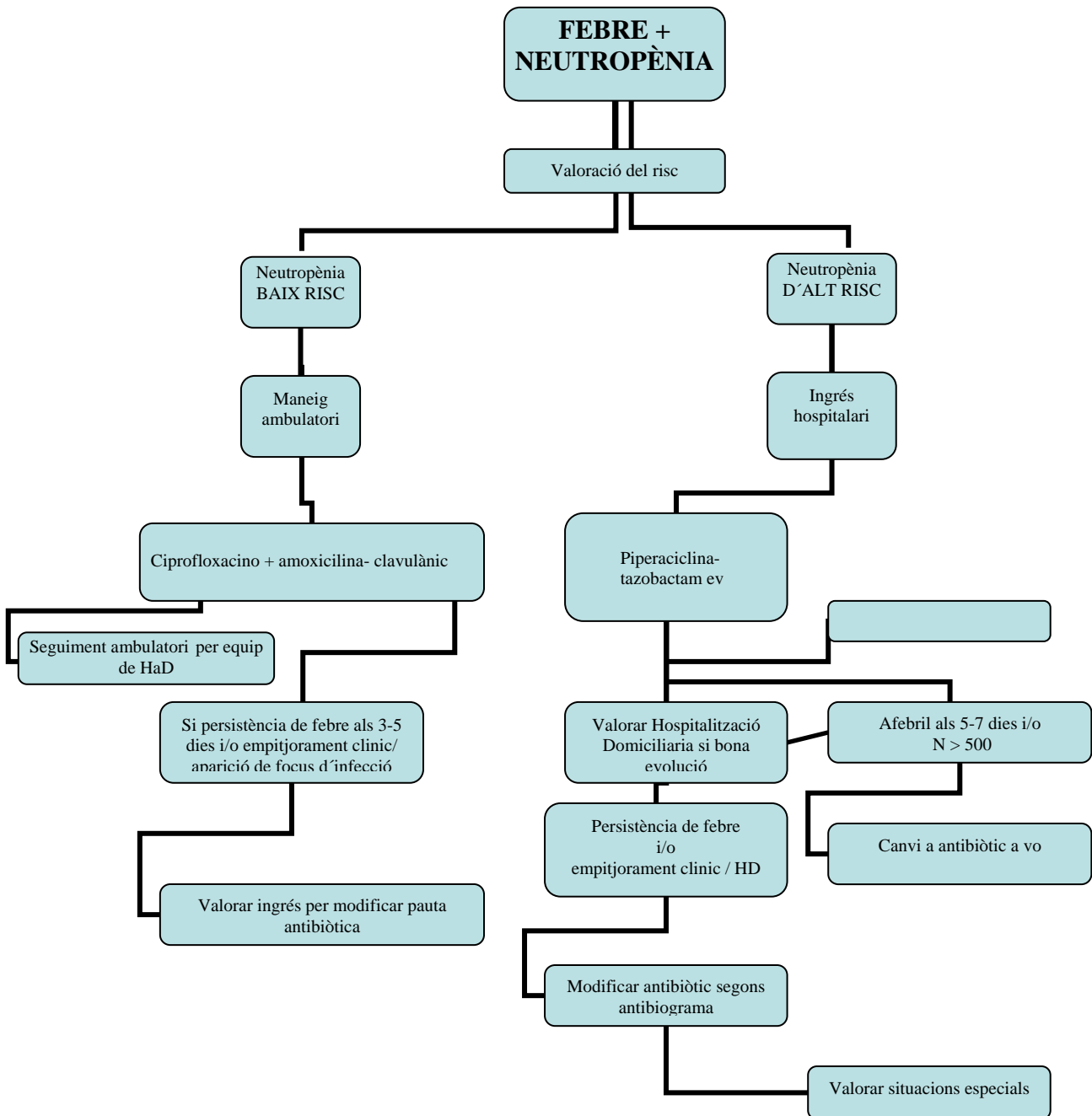
Es mantindran fins que les xifres de neutròfils arribin a ser superiors a 1500 cel/mm³ durant 3 dies o les xifres de Leucocits > 10000 cel/ mm³.

6. CRITERIS D'INCLUSIÓ DE PACIENTS AMB NEUTROPÈNIA FEBRIL A LA HOSPITALITZACIÓ DOMICILIÀRIA (HaD)

- Infraestructura institucional i recolzament 24 h/dia, 7 dies/setmana (urgències, laboratoris, radiologia).
- Equip d'HaD expert en el tractament de pacients amb càncer i neutropènia.
- Compliment de criteris generals en HaD respecte les característiques del domicili.
- Curosa selecció de pacients, amb estreta valoració del medi sociofamiliar.
- Disponibilitat del cuidador principal 24 hores a dia i residència en l'àrea de cobertura per la unitat.
- Pacients i familiars motivats i bons complidors.
- Disponibilitat de dades epidemiològiques institucionals (susceptibilitat i resistència a antimicrobians).
- Control de cures amb visita diària.
- Dotacions adients de transports i comunicacions, que assegurin un contacte immediat amb l'equip d'hospitalització a domicili i un ràpid trasllat a l'hospital en cas necessari.

** En els casos en què es constata una falta de resposta al tractament domiciliari s'ha de contemplar la tornada a l'hospital per seguir el tractament en règim d'hospitalització convencional.

7. ALGORITME D'ACTUACIÓ



8. BIBLIOGRAFIA GENERAL

1-Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006; 42:2433-53.

2-Baehner RL. Overview of neutropenia. 2008 UpToDate®. Disponible en: www.uptodate.com

3-Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966;64:328-40.

4-Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra E, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-51.

5-Larson RA. Prophylaxis of infection during chemotherapy-induced neutropenia. 2008 UpToDate®. Disponible en: www.uptodate.com

6-Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*. 2005;103:1103-13.

7-Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3187-205.

8-Van Tiel FH, Harbers MM, Kessels AG, Schouten HC. Home care versus hospital care of patients with haematological malignancies and chemotherapy-induced cytopenia. *Ann Oncol*. 2005;16:195-205.

9-SEQ, AEHH, SEOM, SEMI. Tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres venosos de larga duración. *Rev Esp Quimioterap*. Septiembre 2003; Vol. 16 (Nº3): 343-360

10- NCCN. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth Factors*. 2009.

11- Walter T. Hughes, Chairman, Donald Armstrong, Gerald P. Bodey, Arthur E. Brown, John E. Edwards, Ronald Feld, Philip Pizzo, Kenneth V. I. Rolston, Jerry L. Shenep, and Lowell S. Young. 1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever. *Clinical Infectious Diseases* 1997;25:551-73

12- Walter T. Hughes, Donald Armstrong, Gerald P. Bodey, Eric J. Bow, Arthur E. Brown, Thierry Calandra, Ronald Feld, Philip A. Pizzo, Kenneth V. I. Rolston, Jerry L. Shenep, and Lowell S. Young. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:730-51

13- Gregory K Robbins, MD. Fever in the neutropenic adult patient with cancer. **Updated:** junio 11, 2009

14- Cullen M; Steven N; Billingham L; Gaunt C; Hastings M; Simmonds P; Stuart N; Rea D; Bower M; Fernando I; Huddart R; Gollins S; Stanley A. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005 Sep 8; 353(10):988-98.

15- J Mensa, JMGatell, JE Garcia Sanchez, E.Letang, E.Lopez. *Guia de terapeutica antimicrobiana 2009. Fiebre en el paciente neutropenico.* 435-438.

