



TOLEDO

I SIMPOSIO SEOM TOLEDO DE CUIDADOS CONTINUOS EN ONCOLOGÍA

30 de Septiembre · 1 de Octubre 2004

# TRATAMIENTO AMBULATORIO DE LA FIEBRE NEUTROPENICA

Rocío García Carbonero  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Severo Ochoa  
Madrid



# INTRODUCCION

- **La Neutropenia Febril continua siendo una de las principales causas de morbimortalidad en el paciente oncológico en tratamiento con quimioterapia**
- **Los síntomas y signos clínicos de infección pueden ser muy sutiles en el paciente mielosuprimido, siendo la fiebre con frecuencia el único signo de presentación**
- **El 50-60% de los pacientes neutropénicos con fiebre presentan una infección**
- **Hasta un 20% de los pacientes con fiebre y neutropenia  $< 500/\text{mm}^3$  desarrollan bacteriemia**

**MANEJO  
CONVENCIONAL DE LA  
NEUTROPENIA FEBRIL**

Hospitalización temprana de  
todo paciente neutropénico  
que desarrolla fiebre e  
instauración precoz de un  
tratamiento antibiótico  
empírico de amplio espectro  
por vía parenteral

# TTO ATB EMPIRICO PRECOZ

## ➤ Mortalidad en Pacientes con Neutropenia + Bacteriemia

	1962	1978	1994
--	------	------	------

---

<b>GLOBAL</b>		<b>21%</b>	<b>7%</b>
<b>Gram-Neg</b>	<b>90%</b>	<b>20%</b>	<b>10%</b>
<b>Gram-Pos</b>		<b>15%</b>	<b>6%</b>

---

Viscoli et al. Br J Hematol 1998; 102:879

# ESTRATIFICACION DEL RIESGO

# ESTRATIFICACION DEL RIESGO

➤ Objetivo Principal :

facilitar la identificación prospectiva de pacientes de bajo riesgo potencialmente subsidiarios de estrategias terapéuticas más simples, menos tóxicas y más baratas

# MODELO DE TALCOTT (1)

Basado en el análisis retrospectivo de 261 episodios de NF, prospectivamente validado en 444 ep. de 2 centros de USA

- Grupo 1: Pacientes previamente hospitalizados
- Grupo 2: Pacientes con Comorbilidad
- Grupo 3: Enfermedad tumoral en progresión
- Grupo 4: Pacientes ambulatorios ≠ grupos 2 y 3

# MODELO DE TALCOTT (2)

	<u>Grupos 1-3</u>	<u>Grupo 4</u>
➤ Neutropenia > 7 días	61%	33%
➤ Complicaciones médicas	34%	5%
➤ Mortalidad	10%	0%

# MODELO DE LA MASCC (1)

- Modelo de la “*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*”, internacionalmente validado, basado en el estudio prospectivo de 1351 pacientes de 20 instituciones y 15 países distintos
- En este modelo se define el riesgo en función de la probabilidad de resolución del episodio sin complicaciones médicas graves

Klatersky et al. JCO 18: 3038, 2000

# MODELO DE LA MASCC (2)

- BAJO RIESGO → MASCC risk-index score  $\geq 21$
- 

Expresión clínica de enfermedad

- síntomas leves o ausentes 5

- síntomas moderados 3

No hipotensión 4

No EPOC 4

Tumor sólido o no infecc. fúngica 4

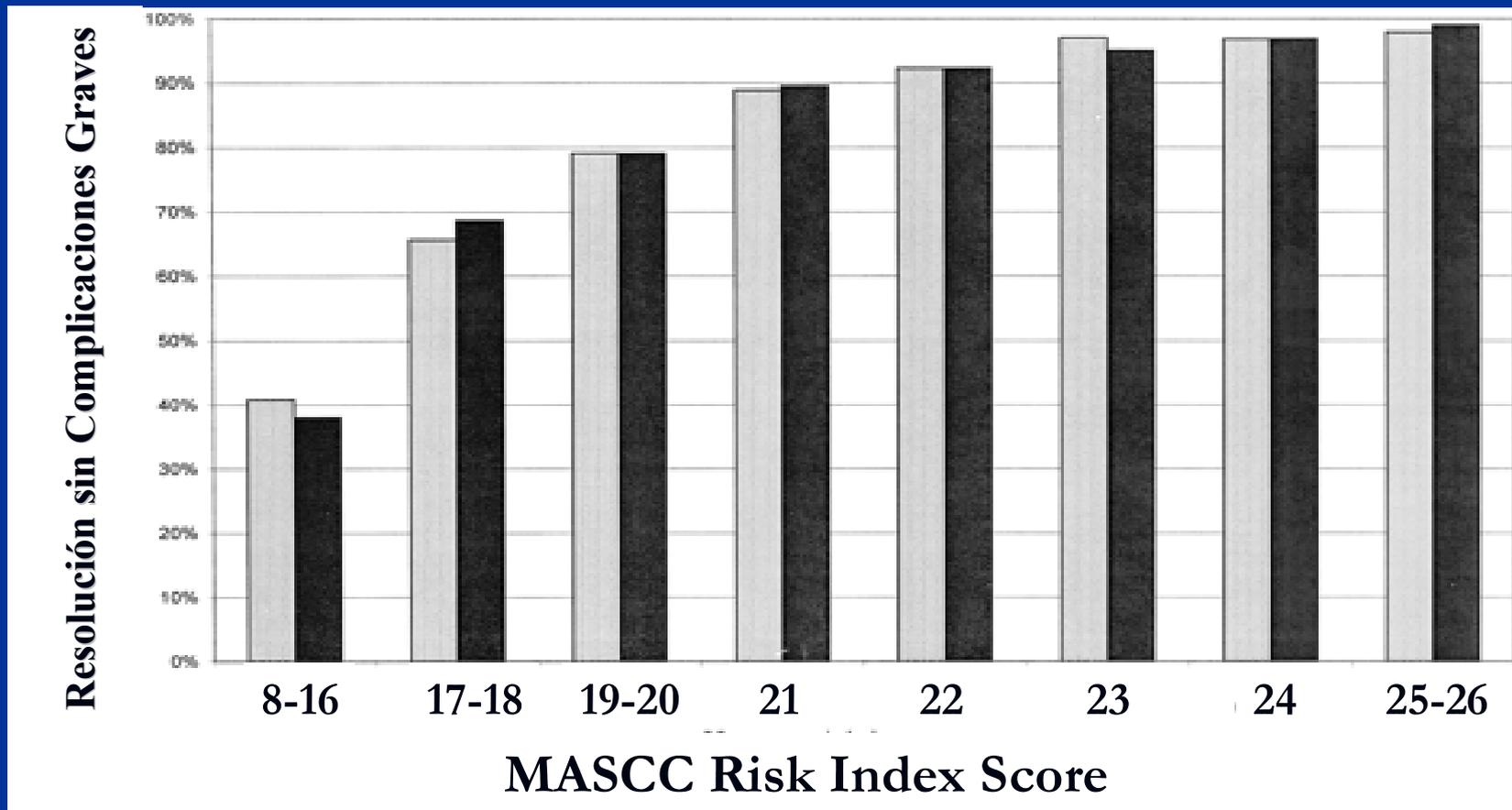
No deshidratación 3

Pte ambulatorio 3

Edad  $\leq 60$  años 2

---

# Observed and predicted rates of fever resolution without serious medical complication for several values of the scoring system



# MODELO DE LA MASCC (3)

	<u>Bajo Riesgo</u> (≥ 21 ptos)	<u>Alto Riesgo</u> (<20 ptos)
➤ <b>Complicaciones médicas</b>	6%	39%
➤ <b>Mortalidad</b>	1%	14%

# MASCC vs TALCOTT (1)

- El índice de clasificación de pacientes como de bajo riesgo es mayor con el modelo de la MASCC que con el de Talcott (63% vs 26%)
- El modelo MASCC es más sensible que el de Talcott ( 71% vs 30%) a expensas de una menor especificidad (68% vs 90%)
- En el modelo MASCC el riesgo global de misclasificación es menor que en el de Talcott (30% vs 59%)

# MASCC vs TALCOTT (2)

- **Fortalezas del modelo MASCC:**
  - muestra grande
  - participación mundial
  - desarrollo y validación prospectivos
  
- **Ventajas del modelo Talcott:**
  - SIMPLICIDAD

**ALTERNATIVAS  
TERAPEUTICAS EN  
PACIENTES DE  
BAJO RIESGO**

**1. ANTIBIOTERAPIA ORAL**

**2. MANEJO AMBULATORIO**

# ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS EN PACIENTES DE BAJO RIESGO

## ➤ VENTAJAS:

- ↓ necesidad de catéteres intravenosos
- ↓ incidencia de infecciones nosocomiales
- mejora la calidad de vida de ptes y familiares
- ↓ toxicidad
- ↓ coste

# ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS EN PACIENTES DE BAJO RIESGO

## ➤ INCONVENIENTES:

- riesgo potencial de complicaciones
- riesgo de falta de adherencia a los ttos
- potencial intolerancia al tto oral

**1. ANTIBIOTERAPIA ORAL**

**2. MANEJO AMBULATORIO**

# ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS EN PACIENTES DE BAJO RIESGO

## ➤ Requisitos para Antibioterapia Oral:

- similar eficacia que el tto iv convencional
- paciente sin impedimentos para la deglución/  
absorción

# ANTIBIOTERAPIA ORAL VS IV META-ANALISIS (1)

- Periodo de estudio: 1989-1999
- Nº de estudios randomizados evaluados: 15
  - 10 estudios randomizan tto Ab iv vs po desde el inicio
  - 5 estudios randomizan tto Ab iv vs iv-po secuencial
- Nº de pacientes o episodios incluidos: 2511
- Contexto terapéutico:
  - Hospitalario ambas ramas de tto: 8 estudios
  - Ambulatorio ambas ramas de tto: 4 estudios
  - Hospitalario rama iv/Ambulatorio rama po: 3 estudios

# ANTIBIOTERAPIA ORAL VS IV META-ANALISIS (2)

- Criterios de Exclusión comunes a todos los estudios:
  - Inestabilidad hemodinámica
  - Hipotensión
  - Alteración del nivel de conciencia
  - Insuficiencia respiratoria
  - Fracaso renal o hepático
  - Mal estado general
  - Incapacidad para la ingesta oral
- Criterios de Exclusión variables: duración esperada de la neutropenia, foco infeccioso documentado, tipo de tumor (sólido vs hematológico),...

# Tratamiento Oral vs Iv - FRACASO TERAPEUTICO

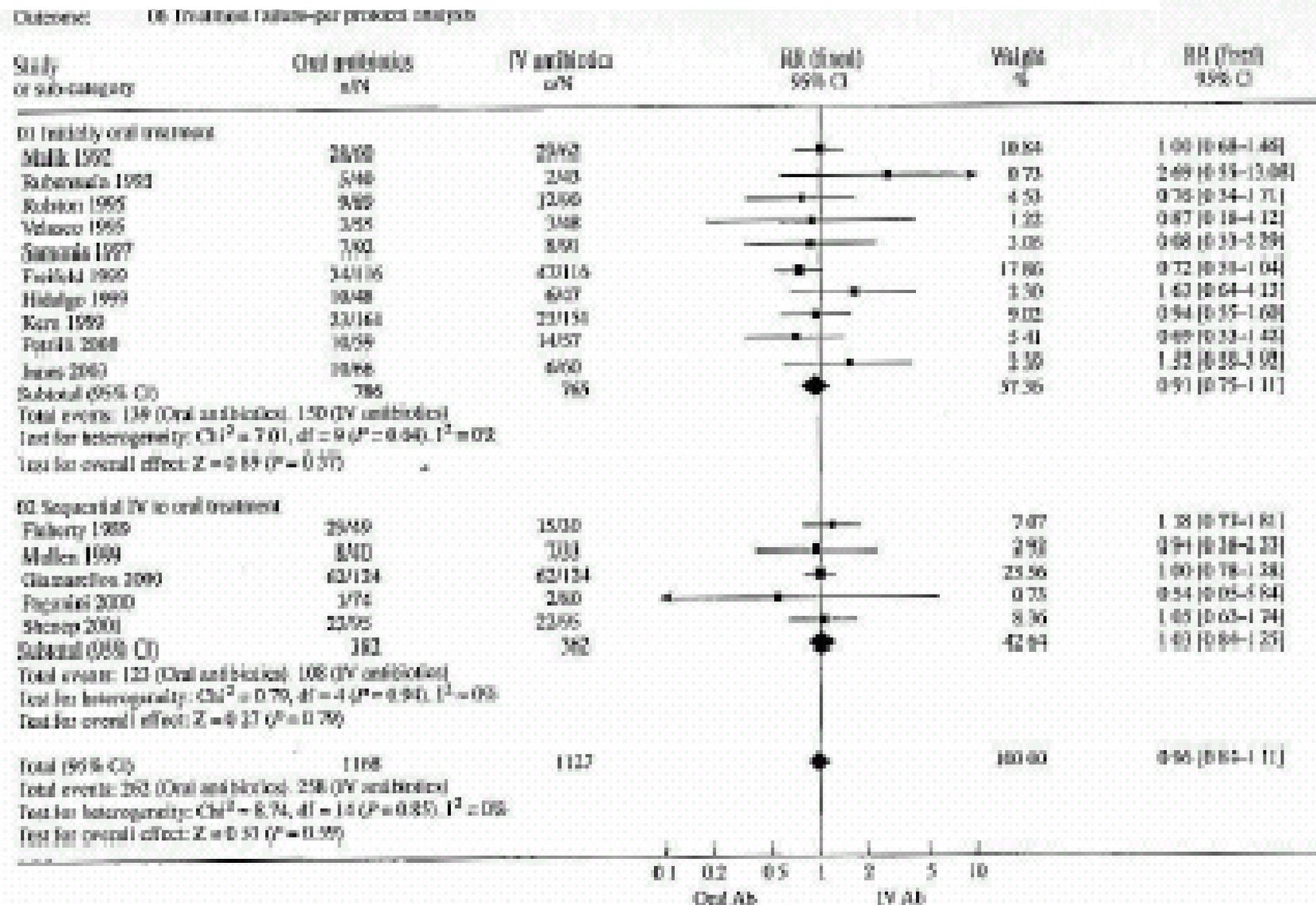


Figure 3. Failure rates (per-protocol analysis) with oral versus IV antibiotic treatment for osteoporosis-related patients. Intention-to-treat analysis gave similar results.

# Tratamiento Oral vs Iv - MORTALIDAD

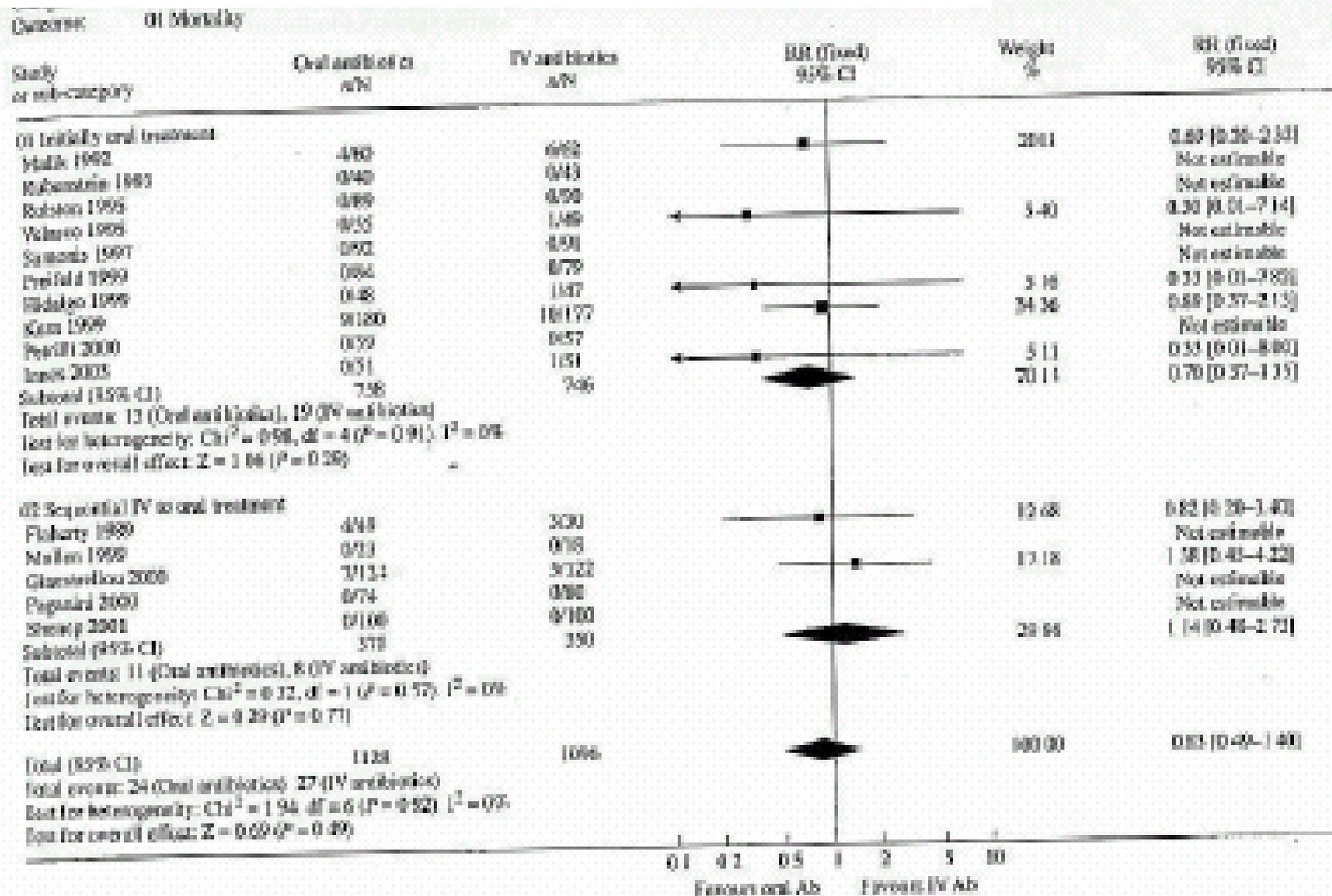


Figure 3. Mortality with oral versus iv antibiotics treatment for neutropenic febrile patients. Presented are relative risk (RR) and their confidence interval (CI). Whenever all-cause mortality could not be obtained infectious related mortality was used.

# ANTIBIOTERAPIA ORAL VS IV META-ANALISIS (3)

---

	<b>RR (95% CI)</b>	<b>P</b>
<b>Fracaso Terapéutico</b>	<b>0.96 (0.84 - 1.11)</b>	<b>0.59</b>
<b>Mortalidad</b>	<b>0.83 (0.49 - 1.40)</b>	<b>0.49</b>

---

J Antimicrob Chemoth 2004; 54:29

# ANTIBIOTERAPIA ORAL VS IV

## META-ANALISIS (4)

### FRACASO TERAPEUTICO: ANALISIS POR SUBGRUPOS

	<b>RR</b>	<b>95% CI</b>
<b>Neutrófilos &gt; 100</b>	<b>0.66</b>	<b>0.45-0.98*</b>
Neutrófilos < 100	1.07	0.76-1.49
FOD	1.03	0.79-1.34
Infección Documentada	0.99	0.83-1.18
Adultos	0.99	0.86-1.14
Niños	0.94	0.69-1.26
Neoplasias Hematológicas	1.04	0.83-1.29
Tumores Sólidos	0.85	0.62-1.18

**\* significativo a favor de Atb Oral**

# ANTIBIOTERAPIA ORAL VS IV META-ANALISIS (5)

## FRACASO TERAPEUTICO: ANALISIS DE SENSIBILIDAD

**No se observó un impacto significativo** en el índice de fracasos terapéuticos de ninguno de los siguientes factores:

- **Calidad del Estudio: Adecuada vs Inadecuada**
- **Definición de Caso: FOD vs Cualquier Foco de Infección**
- **Contexto Terapéutico: Hospital vs Ambulatorio**
- **Tipo de Antibioterapia Oral : Quinolona +/- Otro Atb**

# **ANTIBIOTERAPIA ORAL VS IV META-ANALISIS (6)**

## **EFECTOS ADVERSOS:**

- **Ningún estudio constató efectos adversos graves permanentes o fatales de los fármacos**
- **El índice de efectos adversos, fundamentalmente GI, que obligó a suspender el tratamiento fue significativamente superior en los ptes que recibieron tto oral (RR 6.65;  $p < 0.05$ )**

# **ANTIBIOTERAPIA ORAL VS IV META-ANALISIS (7)**

## **CONCLUSION**

**EL TRATAMIENTO ANTIBIOTICO ORAL ES IGUAL DE EFICAZ QUE EL TRATAMIENTO INTRAVENOSO Y PUEDE SER EMPLEADO CON SEGURIDAD EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL DE BAJO RIESGO**

**1. ANTIBIOTERAPIA ORAL**

**2. MANEJO AMBULATORIO**

# **ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS EN PACIENTES DE BAJO RIESGO**

- **Requisitos para Manejo Ambulatorio:**
  - **antibioterapia eficaz subsidiaria de admón ambulatoria (preferiblemente oral)**
  - **sistemas de estratificación de riesgo fiables**
  - **sistemas sanitarios eficientes y accesibles**
  - **entorno sociofamiliar adecuado**

# **ALTERNATIVAS TERAPEUTICAS EN PACIENTES DE BAJO RIESGO**

## **Entorno sociofamiliar adecuado**

- acompañante las 24 horas del día**
- cuidador principal capacitado**
- fácil acceso a un teléfono**
- medio de transporte adecuado**
- domicilio a < 1-2 horas del hospital**

# MANEJO AMBULATORIO (1)

	N	Tto Atb	Respuesta	Readm	Mortal.
Malik (Pak) <sup>1</sup> (Am J Med 95)	182p	Ofloxacino (A) Ofloxacino (H)	77% 78%	20%	4% 2%
Hidalgo (Esp) <sup>1</sup> (Cancer 99)	95p	Ofloxacino (A) $\beta$ -lact + AG (H)	90% 91%	16%	0% 2%
Innes (UK) <sup>2</sup> (BJC 03)	126p	Cipro+Augment (A) Tazocel+Genta (H)	85% 90%	8%	0% 2%

1. Rama oral ambulatoria desde el comienzo del episodio
2. Opción de alta precoz en rama oral tras 24 h hospitalizados

## **MANEJO AMBULATORIO (2)**

- **Tres pequeños estudios randomizados no observaron dif. significativas de eficacia entre un tto Ab hospitalario vs ambulatorio en ptes con NF de bajo riesgo, si bien el tamaño muestral fue insuficiente para demostrar equivalencia**
- **En el Meta-análisis de tto Atb oral vs iv no se observó que el contexto terapéutico (hospital vs ambulatorio) tuviera un impacto significativo en el índice de fracasos terapéuticos**

# CONCLUSIONES (1)

- El tto estándar de la NF continúa siendo la hospitalización temprana y el tratamiento empírico con Ab de amplio espectro
- Este tto Atb empírico ya no necesariamente debe consistir en todos los casos en la administración parenteral de cefalosporinas de 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> generación, carbapenems o piperacilina-tazobactam +/- AG

# CONCLUSIONES (2)

- **La NF es una entidad clínica muy heterogénea, e incluye episodios con riesgos muy diversos de complicaciones médicas y/o de muerte**
- **Existen ya modelos validados de estratificación del riesgo (Talcott, MASCC) que permiten identificar subgrupos de bajo riesgo subsidiarios de estrategias terapéuticas más sencillas, menos tóxicas y/o más baratas**

# CONCLUSIONES (3)

- El tto con Ab orales ha demostrado ser igual de eficaz que el tto iv y menos costoso y tóxico que el tto iv en ptes con NF de bajo riesgo
- El manejo ambulatorio puede ser una alternativa factible para pacientes con NF de bajo riesgo en determinados contextos sociosanitarios, si bien no existen datos definitivos acerca de su equivalencia terapéutica

# CONCLUSIONES (4)

- **Los beneficios económicos y sociales de un alta precoz o un manejo ambulatorio solo podrán ser justificables cuando demuestren un índice de fracasos terapéuticos equivalente al tto convencional en estudios adecuadamente diseñados, y requieren:**
  - **sistemas de estratificación de riesgo fiables**
  - **sistemas sanitarios eficientes y accesibles**
  - **entorno sociofamiliar adecuado**