



Protocolo

**Tratamiento de la
neutropenia febril
de bajo riesgo**

Hospital Donostia

28

**ARRISKU TXIKIKO
SUKAR-NEUTROPENIAREN
TRATAMENDUA**

AURKIBIDEA

Arriskuaren definizioa sukar-neutropenian	5
Antibiotikoak arrisku txikiko sukar-neutropenian	7
Ondorioak	12
Proposamen terapeutikoa	13
Bibliografia	14

ARRISKUAREN DEFINIZIOA SUKAR-NEUTROPENIAN

Sukar-neutropenia (SN) duten pazienteak talde heterogeneoa dira pronostikoari dagokionez. Konplikazioak izateko arriskuari dagokionez, talde desberdinak zehazki bereizteko aldaerak topatuko bagenitu, hurbiltzeko modu desberdina erabili ahal izango genuke horietako bakoitzerako, hala jarraibide antibiotikoari dagokionez nola ospitaleratuta egonda edo gabe izango luketen jarraipen-motari dagokionez. SNan pronostikoa alda dezaketen aldaerak⁵ 1. taulan azaltzen dira.

1. taula. Sukar-neutropenian arrisku txikiko konplikazioei atxikitako alderdiak
Neutrofiloak >100 cells/mm ³ Monozitoak >100 cells/mm ³ Toraxeko erradiografia normala Giltzurrunaren eta gibelaren funtzioa normalak Neutropeniaren iraupena <7 egun Neutropenia noizko sendatuko den <10 egun CVCn infekziorik ez izatea Nabarmena den bizkarrezur-muinaren berreskuratze goiztiarra Gutxitzen ari den neoplasia Sukar-erpina <39,0 °C Aldaketa neurologiko edo mentalik ez izatea Itxuraz gaixotasunik ez izatea Sabeleko minik ez izatea Atxikitako konplikaziorik ez izatea*
* Halakotzat hartuko dira: shocka, hipoxia, pneumonia edo barruko organoen bestelako infekzioen bat, gonbitoak edo beherakoa

Alde horretatik, pronostiko-eredu bat egin eta ondoren hori balioetsi nahi izan duten lanak argitaratu dira, horien artean aipatzekoak dira Talcott-en¹ pronostiko-eredua eta Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)² Multinazionalaren sistema.

Talcott et al-ek¹ esan zuten neoplasia kontrolatua eta atxikitako patologiarik gabekoa izan eta ospitaletik kanpo sukarra izaten duten pazienteek izan dezaketen konplikazio-arriskua %5etik beherakoa izan daitekeela. Eredu hori modu prospektiboan balioetsi zen AEBn, eta gerora SN zuten 30 pazienteko multzo batekin testatu zen, horiei 2 egun ospitalean egin ondoren alta eman zieten, tratamendu ambulantea jarraitzeko. Azken azterketa horretan, konplikazio larriak %13 izan ziren, eta pazienteen %30ak berriro ospitaleratu egin behar izan zuen, berriro ospitaleratutako erdiak sukarra denbora luzean izateagatik ospitaleratu baziren ere, bertan berehala desagertu zitzairen, eta paziente bakar bat ere ez zen hil.

Gerora, Klatersky eta al-ek², MASCC-ek babestutakoa eta Talcott-ek berak ere sinatutako azterketa batean, sistema berri bat proposatu zuten arrisku gutxiko pazienteak aukeratzeko. Zentro askotan eta nazioartean egindako azterketa honetan 16 urtetik gorakoak ziren eta kimioterapia tratamendua hartzen ari ziren pazienteetan SN aldiko konplikazioen agerpenean eragina izango zuten aldaerak bilatu zituzten. Guztira, 1.359 paziente elkartu zituzten, eta lehenengo 756etatik 2. taulan eskaintzen den pronostiko-sistema lortu zuten, eta hori gerora gainontzeko 383 pazienteekin balioetsi zen.

2. taula. MASCC Risk index. Puntuazio-sistema	
Ezaugarria	Pisua
Gaixotasunaren laztasuna: arina, edo ez izatea	5
Hipotentsiorik ez	5
BGBKrik ez	4
Tumore solidoa edo Infekzio Fungiko Inbasiborik gabeko Hemopatia	4
Deshidrataziorik ez	3
Gaixotasunaren laztasuna: tartekoa	3
Anbulantea	3
Adina < 60 urte*	2
Gaixotasunaren laztasuna 1etik 9ra balioetsia ospitaleratutakoan egindako galderaren arabera, Zenbateraino gaixo dago pazienteak?: ez dago gaixo 1-2, gaixotasun arina 3-4, tartekoa 5, latza 6-7, hiltzorian 8-9. Gehieneko puntuazioa 26 , gaixotasunaren laztasuna ez baita metagarria. * Ezin zaie aplikatu 16 urtetik beherako pazienteei	

Pronostiko okerrago zutela erakutsi zuten **aldaera pronostikoak** honako hauek izan ziren: 60 urtetik gorako adina, BGBKren aurrekariak, hipotentsioa izatea, sukar garaian orokorrean izandako eragina, deshidratazio-egoera, eta tumore solido bat edo neoplasia hematologikoa infekzio fungiko inbasiboko aurrekariarekin izatea, baita zein egoeratan ospitaleratu zuten ere; eredu estatistiko baten bitartez aldaera bakoitzari puntuazio bat eman zitzaion pisu-pronostikoaren arabera. Logikoki, paziente batek zenbat eta puntuazio handiagoa izan, gero eta pronostiko hobea izango du sukar-neutropeniaren aldi horretan izango dituen konplikazioei dagokienez. Arrisku gutxikoentzat 21 puntu edo hortik gorakoa hartu zen mozketak-puntutzat, sentikortasun eta iragartze-balio positibo altuak eskaintzen zituelako, gaixo guztietatik kopuru handi bat hartzen zuelako, eta modu okerrean sailkatzen zituztenak oso portzentaje txikia zirelako. Arrisku gutxikoak bezala sailkatuta zeuden pazienteen %6ak konplikazioak izan zituen eta arrisku handikoetan %39ak; arrisku txikiko pazienteen %1 hil egin zen, eta arrisku handiko pazienteetan, berriz, %14 izan ziren hildakoak. Paziente guztien artean %73 arrisku gutxiko paziente moduan sailkatu zen. Gaixo horiei Talcott-en araua aplikatuta, %29 bakarrik hartu ziren arrisku gutxiko paziente moduan eredu horren arabera. MASCC ereduarekin, iragartzeko Balio Positiboa, Sentikortasuna eta Espezifikotasuna %91, %71 eta %68 izan ziren hurrenez hurren. Talcott-en arauaren eta MASCC indizearen konparazio bat ageri da 3. taulan.

3. taula. Talcott vs MASCC ⁷ konparazioa		
	Talcott	MASCC
Arrisku txikia	%26	%63
IBP	%9	%91
IBN	%23	%36
Espezifikotasuna	%90	%68
Sentikortasuna	%30	%71
Sailkatze-akatsak	%59	%30
Arrisku txikian hiltzea	%3	%1,6

2002ko "Infectious Diseases Society of America"ren (IDSA) azkeneko adostasunean sistema hori baliozkotzat jo zuten sukar-neutropenian izaten diren konplikazioen arriskua sailkatzeko, eta gainera paziente horiei ahotik tratamendu antibiotikoa⁵ emateko aukera eskaintzen du. Gerora, sistema hori balioetsi egin dute hainbat aldiz beste lan batzuetan^{3,4}, iragartzeko Balio Positiboa %90ekoa izan bazen ere, eta sentikortasuna %78koa. Egileek beraiek konplikazioen arriskua sailkatzeko oso tresna erabilgarria dela badiote ere, hobetu daiteke ereduari gero neutropeniak⁴ izango duen gutxi gorabeherako iraupena gehitzen bazaio, hori hasierako lanean balioetsi egin zuten eta ez zen arriskua iragartzeko baliagarritzat jo.

SNren tratamendura hurbiltzeko ahaleginean lan berriak idatzi dira orain dela gutxi. Horrela, talde holandar⁶ batek sukar-neutropenian tratamendu antibiotikoa geroratzea proposatu du aurkikuntza klinikoetan eta Interleukina-8ren mailan oinarrituta. Sukar-neutropeniako 196 episodiotan, IL-8 baxua zuten pazienteei, infekzio lokalik ez zutenei edo TAS>90 mmHg, FC<100, FR<20) sepsirik ez zutenei, egoera horretan 24 orduz egonez gero, alta ematen zitzaien 12 orduz sukarrik gabe egoten baziren tratamendu antibiotikorik hartu gabe (kasu batean izan ezik, protokoloaren arabera ahotik amoxizilina-klabulanikoa hartzen baitu mukositia izateagatik). 36 paziente tratamendu antibiotikorik hartu gabe egon ziren (guztietatik %18), ez zen bakteriemiarik sumatu eta ez zuten sukar iraunkorrik edo errepikaririk izan azterketaren 8. egunera arte. Sukar-egunak, antibiotikoak, neutropenia eta ospitaleratzeak gutxiago izan ziren pazienteen talde honetan, eta azterketaren eta tratamendua-
ren erabateko kostua ere txikiagoa izan zen.

ANTIBIOTIKOAK ARRISKU TXIKIKO SUKAR-NEUTROPENIAN

Sukar-neutropeniarako gure zerbitzuan⁸ gaur egun dagoen protokoloa, zefepime, meropenem edo piperazilina-tazobaktam dituen **monoterapian** oinarritua dago, lehenengo biak alde handiz gehien erabiltzen direnak badira ere. Germen gramnegatiboa agertu dela azaltzen digutenean ematen da amikazina duen **duoterapia**, edo pazienteak aurreko hilabeteen betalaktamikoak hartu baldin bazituen. **Eragina latza** baldin bada, amikazina gehituko dugu glikopeptido batekin batera. Azken farmako horien erabilera murriztea gomendatzen zuten lan horien ondoren, mukositi latza ikusten dugunean edo kateter benoso zentral batean infekzio klinikoa azaltzen denean bakarrik hasten dugu antibioterapia **glikopeptido** batekin. **Penizilinari alergia dioten** pazienteentzako antibioterapia, aztreonam, amikazina eta glikopeptido batekin osatzen da. Ohikoa den moduan, **ebaluazio berria** tratamenduaren bosgarren egunean egiten da, eta pazienteak sukarrik gabe dagoenean eta neutropeniatik osatu bada, edo osatu ez bada ere infekziorik ez badu, sukarrik ageri ez bada eta mukositirik ez baldin badu hori **etetea** proposatzen dugu zazpi egunez hartu ondoren. Sukar-neutropeniaren kasuetan ez diogu pazienteari protokoloz ahotik hartzeko tratamendu antibiotikorik eskaintzen.

IDSA-k⁵ sukar-neutropeniari buruzko bere azkeneko argitalpenean sukar-neutropeniaren arriskua kategorietan banatzea proposatu zuen konplikatzeko zuen arriskuaren arabera. Paziente batek konplikazioen bat izateko duen arriskua igartzeko lehen aipatu den MASCC indizea proposatu zuen. Argitalpen horren ondoren, baita aurretik ere, antibioterapia sukar garaian izaten ziren aldaera desberdinen arabera bideratzen zuten lanak argitaratu ziren, eta lan horietan arrisku gutxiko hautatze-irizpide desberdinekin tradiziozkotzat jo genezakeen eta ahotik hartzeko tratamendu batekin konpara daitekeen tratamendu antibiotikoa proposatzen zen. Horietako lan batzuetan pazienteak ingesatuta zegoela egiten zen azterketa guztia, beste batzuetan, berriz, pazienteak anbulantea izanik, eta horietako batzuk hasierako zainketa ospitalean eginez, ziklo antibiotikoa modu ambulantean osatu ahal izateko. Horietako lan batzuk 4. taulan ageri dira.

4. taula. Ahotik hartzeko tratamendu antibiotikoa sukar-neutropenian.									
Erref.	N	Adina	Hematologikoak (%)	Tratamendua	Neu<500 (egunak)	Deferbeszentzia (egunak)	Arrakasta (%)	RIP (%)	Iruzkinak
9	55	62	22	Moxifloxazino 400/po/e	4	2	91	0	Hutsegite gehiago neutrofiloak <100 izanik
10	116	42	15	Amox-klab. 500/8 h + Zipro 750/8 h	3,4	2	71	0	Hutsegite gehiago ahotik hartzeko intolerantziagatik ahotik emandako trat. eta AB aldatzeagatik zb trat.
	116	41	29	Zeftazidima 2 g/zb/8 h	3,8	2	67	0	
11	177	52	46	Amox-klab. 625 / 8 h + Zipro 750/12 h	4	2	80	2	Hutsegite gehiago bakteriemia, neutropenia > 7 egun eta Neu<100 kasuetan
	176	52	40	Zeftriaxona 2 g/zb/e + Amikazina 20mg/kg/e	4	2	77	4	
12	48	55	10	Ofloxazino 400/po/12 h	4	<1	90	0	Hutsegite gehiago foko klinikoa edo dokumentazio bakteriologikoa izanik.
	47	56,3	10	Zeftazidima 2 g/zb/8h + Amikazina 500mg/12 h	3	<1	92	1	
13	40	52	33	Ahotik: Ziprofloxazino 750/8h + Klindamizina 600/8 h	-	-	88	0	Giltzurruneko gutxiegitasuneko 4 episodio ahozko tratamenduren taldean
	43	39	20	Z.B.: Aztreonam 2g/8 h + Klindamizina 600/8 h	-	-	95	0	
14	1.168	-	-	Ahotik:	-	-	77,7	2,1%	Metaanalisia Ikusi testua
	1.127	-	-	ZB.	-	-	77,1	2,4%	

9. erreferentzia: adar konparatiborik gabeko azterketa. MASCC>20 duten pazienteak sartzen dira. Baztertu egiten ditu pneumonia, deshidratazioa, aldaketa latza, giltzurruneko gutxiegitasuna, leuzemia akutua edo HMT izanez gero.

10. erreferentzia: ezegonkortasun hemodinamikoa, sabeleko mina, goragalea edo gonbitoak, beheakoa, SNC aldaketa, ZKZeko infekzioa, pneumonia, HMT, GIB edo aldez aurreko neutropenia>10 egun duten pazienteak baztertu egiten ditu.

11. erreferentzia: espero den neutropenia >10 egun, Alo-HMT, FRA, Shocka, giltzurruneko gutxiegitasuna edo arnas gutxiegitasuna, ZKZ infektatua, SNC aldaketa, GIB duten edo azkeneko astean antibiotikoak hartu dituzten pazienteak baztertu egiten ditu.

12. erreferentzia: aurrera egiten ari diren pazienteak, hipotentsioak, oligoanurikoak, SNC aldaketa, arnas gutxiegitasuna edo giltzurruneko gutxiegitasuna, pneumonia, zelulitisa dutenak baztertu egiten ditu.

13. erreferentzia: hipotentsioa, hiperkaltzemia, SNC aldaketa, takipneikoak edo hiponatremia duten pazienteak baztertu egiten ditu.

Lehenengo eta behin esan behar da arrisku txikiko definizioa ez dela inolaz ere berdintsua lan guztietan. Halaber, neutropeniaren iraupena ez da bost egunetik gorakoa izaten, eta lanik gehienetan kanpoan utzi ziren leuzemia akutua edo HMT zuten pazienteak.

2000. urtean argitaratu zen MASCC indizea puntu definitzaile bat bezala erabili zen Chamilos-en⁹ lanean, bertan 55 pazienteko talde batean —ez zuen indize hori bereizita osatzen duten konplikazioetako bakar bat ere aurkeztu— izandako esperientzia argitaratu zen. Moxifloxazinoa erabili zuen, eta arrakasta izan zuen %91n eta lau hutsegite besterik ez, horietatik hiru sukarrak iraun egiten zuelako edo berriro agertu zelako eta berriro ospitaleratu egin zituzten tratamendua zainetik barrena emateko, eta paziente bakar batek shock septikoa izan zuen lehenengo 24 orduetan, eta berriro ospitaleratu egin behar izan zuten; paziente bakar bat ere ez zen hil. 100/mikroLtik beherako neutropenia izan zen aho bidezko tratamenduak huts egiteko aukera gehiago azaldu zuena.

Freifeld-ek¹⁰ lan errandomizatu zabala argitaratu zuen eta sukar-neutropeniako 232 episdoren itsu bikoitza, horiek ospitalean tratatu zituen, ahotik ziprofloxazinoa dosi altuetan eta amoxizilina-klabulanikoa nahastuta emanez, nahiz eta erregimen klasikoa zainetik barrena ematen den zeftazidima izan, horrezaz gain plazeboa ere eman zien bi era horietan. Paziente horiek arrisku txikikotzat jo ziren aldaketa hemodinamokorik agertzen ez zelako, ezta nerbio sistema zentraletatik ere, zaineko kateter zentralean (ZKZ) konplikaziorik ez zutelako, pneumoniarik ere ez, neutropeniarentzat aurreikusitako iraupena 10 egunetik beherakoa zelako, eta progenitore hematopoietikoen hartzaileak ez zirelako. Neutropeniaren iraupena motza izan zen benetan, lau egunetik beherakoa, eta pazienteen %90ak ez zuen sukarrak tratamenduaren 5. egunean. Bi erregimen horiek nahiko parekoak izan ziren, arrakasta %71 eta %67koa izanik, baina hutsegiteari dagokionez, arrazoiak desberdinak izan ziren. Horrela, hutsegiteak hurrenez hurren %29 eta %33 izan ziren ahotik eta zainetik barrena emandako tratamenduan, baina ahotik emateko tratamendurako esleitutako taldea zati berdinetan banatu zen erregimen antibiotikoko aldaketan (%13) eta tratamendua ondo onartzen ez zutenen artean (%16) gehienetan goragalea izateagatik eta gonbitoengatik; ahotik hartzeko tratamendua zuten paziente asko izan ziren beherakoa izan zutenak, baina hori ez zen eteteko arrazoia izan. Zainetik barrena hartzeko tratamendua zutenen artean izandako hutsegiteetatik %1 bakarrik izan zen intolerantziagatik. Paziente bakar bat ere ez zen hil.

Kern-ek¹¹ modu paraleloan goian aipatutakoaren nahiko antzekoa zen azterketa argitaratu zuen. Sukar-neutropeniak 353 izan dira guztira eta Freifeld-en laneko eragile berberak hartu dituzte ahotik, baina dosi desberdinetan, nahiz eta ospitaleratuta daudenei zeftriaxoa eta amikazina nahasketa bat ere eman. Arrisku txikikotzat jo ziren shock-ik gabeko sukar-neutropeniak, arnas edo giltzurruneko gutxiegitasuna zutenak, ZKZn edo SNCn infekzioa zutenak, neutropenia 10 egunera ez zela iritsiko aurreikusita zutenak eta azken astean antibiotikorik hartu gabekoak eta HMT alogenikoa hartutako pazienteak ez zirenak (hor sartuta zeuden artean %9tik %14ra ziren Auto-HMT hartua zuten pazienteak). Neutropeniaren iraupena laburra izan zen azterketa honetan ere, 4 egun, deferbeszentziarako denbora izan zen bezalaxe, 2 egun. Arrakastak ere berberak izan ziren, eta lan honetan hutsegiterako eta antibioterapiaren aldaketarako arrazoiak ez ziren desberdinak izan taldeen artean. Bigarren mailako ondorio gastrointestinal gehiago ikusi ziren ahotik hartzeko tratamendua zuen taldean (26 paziente vs 4 paziente), baina ez zen nahikoa arrazoi izan antibioterapia aldatzeko. Hutsegite gehiago ikusi ziren neutropeniak 7 egun baino gehiago iraun zuenean (%15 vs %53), bakteriemietan (%20 vs %50), edo 100/mikroLtik beherako neutropenietan (%5 vs %27). Hildakoak 6 izan ziren, 2 ahotik hartzeko tratamenduarekin eta lau zainetik barrena emateko tratamenduarekin.

Hidalgok¹² sukar-neutropeniako 95 episodiotan azterketa bat argitaratu zuen, era ambulatorioan ahotik hartzeko ofloxazino edo zefotaximarekin tratatuak eta ospitalean amikazinarekin. Azterketan kontuan hartzeko modukoak ziren honakoak izanez gero, konplikazioak izateko arrisku gutxi, hipotentsioaren edo oliguriaren arabera, kontrolatutako gaixotasuna, arnas gutxiegitasunik edo giltzurruneko gaixotasunik, infekzio lokal latzik (pneumonia, zelulitisa...) eta SNCn aldaketarik gabekoak. Tumore solidoak (%10 linfomak ziren) eta 4 eguneko neutropenia motza zuten pazienteek osatutako azterketa bat da, eta ez zen alderik izan bi tratamendu horiekin egindako azterketaren emaitza. Hutsa gehiago ikusi ziren pazienteak fokot kliniko bat zutenean edo infekziozko episodio horretako dokumentazio bakteriologikoa zegoenean. Zainetik barrena emateko tratamendua hartzen ari zen paziente bat hil zen.

Rubensteinek¹³ sukar-neutropenia zuten 83 pazientetako lan bat argitaratu zuen, horiek ambulante moduan klindamizina eta ziprofloxazinoa hartu zuten ahotik edo aztreonam edo klindamizina zainetik barrena. Bi tratamendu horiek antzeko eragina izan zuten, baina ahotik hartzeko tratamenduan ari ziren 4 pazienteek giltzurruneko gutxiegitasun akutua izan zuten, horrenbestez garaia baino lehen amaitu behar izan zuten azterketa. Ez zen inor hil. 1993an argitaratutako azterketa batean, beta-laktamikoek alergia dioten pazienteentzat eraginkorra izan daitekeen erregimen antibiotiko bat proposatzen da, eta egileek, giltzurruneko gutxiegitasunaren eragin handia tratamendua ahotik hartzen duen taldeari emandako dosiengatik izan daitekeela (ziprofloxazinoa 750 mg eta klindamizina 600, biak 8 orduz behin) esaten badute ere, ez da berriro errepikatu.

Azkenik, sukar-neutropenian ahotik hartzeko tratamenduari buruzko lan gehiago baldin badaude ere, garrantzizkoa iruditu zait 2004an Vidalek¹⁴ argitaratutako metaanalisisa adieraztea, azterketa eta paziente ugari sartzen dituen, garbiketa metodologikoa egin ondoren. Egile horrentzat, ugari dira metodologian eta arrisku txitxiko taldeen zehaztapenean dauden aldeak. Badira bi adar horietarako lanak erabat ospitalekoa den tratamenduarekin, tratamendu ambulantea duen baten bat ere bai, eta beste batzuk, berriz, ospitaleko tratamendua dute hasieran, gero hori ahotik hartzekoarekin osatzen. Pazienteak ere ez dira uniformeak, eta pneumonia, zelulitisa, eragin perianala, ZKZ infektatua edo oinarrizko hemopatia izatea nahiko arrazoia izan zen horiek lan batzuetatik baztertze eta beste batzuetan ez; horri dagokionez, MASCC indizea definitzaile on bat bezala hartzen du sukar-neutropeniaren arriskua neurtzeko. Adin pediatrikoko lanak ere sartzen dira eta ahotik hartutako tratamendua zefalosporina izan zen orokorrean. Tratamendua ahotik hartutako 1.168 paziente eta zainetik barrena hartutako 1.127 paziente aztertu ondoren, ez zuen alderik sumatu heriotzetan (%21 vs %24), ezta protokoloz adierazitako arrakastetan ere (%77,7 vs %77,1). Ez zuen alderik nabaritu kinolonekin, beste antibiotiko batekin (penizilina edo klindamizina) nahastutako kinolonekin edo zefiximarekin ahotik hartutako tratamenduaren arabera. Ondorioetan 20tik gorako MASCC indizea erabiltzea proposatzen dute, arrisku txitxiko iragarle moduan, eta kinolona eta amoxizilina klabulanikoa ahotik nahastuta erabiltzea aldaketa hemodinamikorik, ZKZren infekzio latzik edo pneumoniarik ez duten pazienteetan, ahotik hartzeko tratamendua behar bezala onartzen dutenean.

Orain dela gutxi Sanzek¹⁵ adostasun-maila handiko tratamendu-erregimen desberdinak proposatu ditu MASCC indizeak zehaztutako arrisku gutxiko pazienteetan erabiltzeko, hori 5. taulan ageri da.

5. taula. Antibioterapia enpirikoa arrisku gutxiko neutropenian	
Jarraibidea	Ebidentzia
<u>Fluorkinolonarik gabe</u>	
zeftributenoa 400/a/e zefuroxima axetiloa 500/a/12 h zefixima 400/a/12 h Zeftriaxona 2g/z/e ± Amikazina 15mg/kg/z/e zeftriaxona 2g/z/e ± teikoplanina 400mg/z/e	C,III C, III A,I A,I A,I
<u>Fluorkinolonekin</u>	
ziprofloxazinoa 750/a/12or + amoxizilina-klabulanikoa 825mg/a/8 h ziprofloxazinoa 750/12or + zefproziloa 500/8 h lebofloxazinoa 500 a edo z/e moxifloxazinoa 400/a/e	A,I C,III B,II C,III

MASCC>21eko pazienteak, etxean baldintza egokiak dituztenak, gaixotasuna kontrolatu dutenak eta erantsitako gaixotasunik ez dutenak lehen aipatutako eskemaren baten bidez tratatu daitezke, aurreikusitako neutropeniak astebetetik gora irauten ez duenean. Aukera aldatu egingo litzateke aurrez kinolonak hartu dituen ala ez ikusita, eta ahotik hartzeko zenbateraino onartzen duen ikusita. Neutropenia biziagoak (7-14 egun) sortzen dituzten tratamenduak hartzen ari diren gaixoentzat ospitalean egindako egonaldi batean tratamendua hastea balioetsi daiteke, eta ahotik hartzen amaitu (tratamendu sekuentziala).

Klatersky-k⁷ ziprofloxazinorekin eta amoxizilina-klabulanikoarekin ahotik hartzeko tratamenduan dauden eta bere indizearen arabera arrisku txitxikoak diren paziente-talde baten aipamena egiten du azterketa batean. Lan horretan 126 paziente tratatu ziren, horietatik 53 anbulante moduan, 24 orduz behaketan egon ondoren, eta 73, berriz, ospitaleratuta (medikuak nahiago izan zuelako). Anbulanteen taldean bi ospitaleratu egin behar izan zituzten berriro, baina ez ziren hil, eta ospitalean egondakoen artean bat hil egin zen eta 8 gaixok konplikazioak izan zituzten.

De Lallak¹⁶ sukar-neutropeniaren tratamendua berriz aztertu du eta orain arte argitaratutako lanetan alderik azken emaitzan ez dagoela adierazi du. Aldi berean azaldu du sukar-neutropenia duten pazienteen multzoa heterogeneoa dela, MASCC indizea konplikazioen arriskua iragartzeko oso baliagarria dela, eta tratamendu anbulantearen alde azaltzen da (parenterala, sekuentziala edo ahotik hartzekoa) 7 egunera iritsiko ez den neutropenia duten pazienteentzat, kimioterapiak eragina izango duen tumorea dutenentzat, erantsitako gaixotasunik ez dutenentzat, klinikoki egonkorak eta anbulanteak direnentzat. Bere ustez, pazienteak buru-osasun ona izan behar du, tratamendua ongi ulertu behar du, familiaren laguntza izan behar du, ospitalera azkar eta erraz joateko modua izan, eta tratamendu anbulantearen eta sukar-neutropeniaren alorrean lan egin duen talde batek zaindu behar du. Sukar-neutropeniaren tratamenduak duen %58-78an kostu ekonomikoa ospitaleratzeagatik izaten denez, tratamendu anbulantea errentagarria izango litzateke eta paziente horiek ez lukete arrisku handiagorik izango.

ONDORIOAK

Konplikazioen arriskuari dagokionez:

- a.- Sukar-neutropenia duten pazienteak ez dira homogeenak konplikazioak izateko aukerari dagokionez.
- b.- MASCC indizea oso tresna baliagarria da konplikazioak izateko probabilitate desberdinak dituzten taldeak bereizteko.
- c.- Arriskuaren beste markagailu batzuen bilakaera jarraitu beharko da, hala nola IL-8arena.

Tratamendu motari dagokionez:

- a.- Badira sukar-neutropeniaren arrisku txitxiko tratamendurako lanak, ospitaleratuta egon eta zainetik barrena hartzeko ohiko tratamenduaren aldean desberdinak direnak.
- b.- Esperientzia handiagoa da tumore solidoetan.
- c.- Modu orokorrean, baztertu egingo dira hasieran konplikazioak dituzten pazienteak, edo ezarritako foku klinikoa izan eta konplikazioak izateko aukerak dituztenak (pneumonia, zelulitisa).
- d.- Hasierako tratamendua modu sekuentzialean osatu ahal izango da, gero ahal bezain azkar, 3. egunetik 5.enera, ahotik hartzeko tratamendura pasatzeko.
- e.- Erabat anbulantea eta ahotik hartzekoa den tratamendua ez da zainetik barrena hartzeko tratamendua baino okerragoa, baina ahotik hartzeko tratamendua behar bezala ez onartzeko aukera gehiago ditu.
- f.- Dauden tratamendu-mota desberdinetatik, paziente gehienek ziprofloxazino eta amoxizilina-klabulanikoa nahastuta hartzen dute, eta horiena da kasuistikarik handiena. Sendotasunarekin alternatibarik ez dago betalaktamikoei alergia dioten pazienteentzat.
- g.- Ezinbestekoa da gaixoak laguntzea, ospitalera irispide ona izatea eta sukar-neutropenikoaren jarraipena oso maiz egitea tratamendu anbulantean.

PROPOSAMEN TERAPEUTIKOA

1.- Larrialdietan sukar-neutropeniaren balioespena egitea ohikoa den eran (hemograma, biokimika, toraxeko Rx-a, odol periferikoaren kultibo bakteriologikoak, ZKZ eta gernua. Beste batzuk, berriz, klinikaren arabera).

2.- Pazienteak honakoen arabera aukeratzea:

- MASCC indizea >21.
- Eragin orokorrik ez izatea eta ospitaleratzeko beste irizpide batzuk.
- Giltzurrun-funtzio kontserbatua.
- Aurreikusitako neutropenia 7 egunetik gorakoa ez izatea.
- Etxebizitza, Etxeko Ospitalizazioko zerbitzuaren estaldura-eremuan izatea.
- Betalaktamikoekie alergia-rik ez izatea.
- Gaixotasuna ulertzea eta familiaren laguntza izatea.

3.- Irizpide horiek betetzen dituzten pazienteekie ondorengoa proposatuko zaie:

- Larrialdietako behaketa-eremuan ingesatzeta.
- Ahotik hartzeko tratamendua jartzeta Amoxizilina / azido klavulanikoarekin 875mg/8 orduz behin eta Ziprofloxazinorekin 750mg/12 orduz behin.
- EOZek gainbegiratu duen jarraipen ambulatorioa.

4.- Tratamenduaren amaiera neutrofiloak berreskuratu ondoren, hori bi alditan egiaztatatu beharko da, 48 ordutan sukarrik ez izatea eta tratamendua 7 egunetan egitea.

5.- Kasuen bilketa prospektiboa.

BIBLIOGRAFIA

1. Talcott JA et al. The medical course of cancer patients with febrile neutropenia: Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988;148:2561-8
2. Klastersky J et al. 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;18:3038-51
3. Rapoport et al. Febrile neutropenia: prospective study to validate the MASCC risk index score. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:736 (abstr 2960)
4. Paesmans. Multicentric prospective validation of the MASCC risk-index score for identification of febrile neutropenic cancer patients at low-risk for serious medical complications. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:556 (abstr 2235)
5. Hughes WT et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51
6. Nijhuis CO et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:7437-44
7. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004;39:s32-7
8. Marin JJ et al. Revisiones y actualizaciones de protocolos hematológicos.
9. Chamilos et al. Outpatient treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients using oral moxifloxacin. *Cancer* 2005;103:2629
10. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, 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; 341:305-11.
11. Kern WV, Cometta A, DeBock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:312-8.
12. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbrales C, et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999; 85:213-9.
13. Rubenstein E., Rolston K., Benjamin RS et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993;71:3640-6
14. Vidal L, Paul M., Ben Dor et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:29-37
15. Sanz MA et al. Fiebre en el neutropénico. Tratamiento antimicrobiano empírico. En "Profilaxis y tratamiento de la infección en el paciente oncohematológico". Páginas 119 a 126. 2ª edición. J. López-Jiménez y R. De la Cámara. AEHH.
16. De Lalla. Outpatient therapy for febrile neutropenia. Clinical and economic implications. *Pharmacoeconomics* 2003;21:397-413.