

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2015;16(Suppl 1):e6379 doi: 10.5867/medwave.2016.6379

¿Es necesario agregar aminoglicósidos al tratamiento con betalactámicos en pacientes con cáncer y neutropenia febril?

Autores: Valeria Contreras[1,2], Sebastián Sepúlveda[1,2], Ana Heredia[2,3]

Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial "Doctor Sótero del Río", Santiago, Chile

E-mail: amherediac@gmail.com

Citación: Contreras V, Sepúlveda S, Heredia A. Is the addition of aminoglycosides to beta-lactams in cancer patients with febrile neutropenia needed?. *Medwave*2015;16(Suppl 1):e6379 doi: 10.5867/medwave.2016.6379

Fecha de publicación: 1/2/2016

Resumen

En pacientes con cáncer que se presentan con neutropenia febril existe controversia sobre si es mejor utilizar una combinación de antibióticos betalactámicos y aminoglicósidos o si bastaría la monoterapia con betalactámicos de amplio espectro como tratamiento empírico inicial. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos tres revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 14 estudios aleatorizados pertinentes a esta pregunta. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que adicionar aminoglicósidos a los betalactámicos en el tratamiento de la neutropenia febril en pacientes con cáncer aumenta la nefrotoxicidad y podría aumentar la mortalidad en comparación con la monoterapia con betalactámicos.

Problema

Los pacientes con cáncer tienen alta predisposición a infecciones, lo que genera importante morbilidad y mortalidad. Muchos factores contribuyen a aumentar el riesgo, entre ellos la neutropenia y la disrupción en las barreras anatómicas debido a la patología de base o al tratamiento. Lo anterior ha llevado a utilizar antibióticos empíricos apenas se sospecha infección por aparición de fiebre, antes de aislar el patógeno o determinar su sensibilidad.

La combinación de antibióticos betalactámicos y aminoglicósidos ha sido uno de los esquemas más ampliamente utilizados. Éste busca aumentar el espectro antimicrobiano, pero también se ha postulado un efecto sinérgico de la combinación, al evitar la aparición de resistencia intratratamiento. Actualmente existen alternativas de monoterapia con betalactámicos con

cobertura amplia sobre bacterias Gram positivas y negativas, que pueden ser utilizados en reemplazo de las combinaciones. Por otro lado, la adición de aminoglicósidos aumenta el riesgo de efectos adversos, principalmente toxicidad renal.

Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- La adición de aminoglicósidos al tratamiento con betalactámicos en pacientes con neutropenia febril disminuye el fracaso de tratamiento antibiótico, pero aumenta la nefrotoxicidad y podría aumentar la mortalidad.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos tres revisiones sistemáticas [1],[2],[3], que incluyen 14 estudios controlados aleatorizados pertinentes a la pregunta, reportados en 17 artículos [4],[5],[6],[7],[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20].</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Once estudios [6],[7],[10],[11],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20] incluyeron sólo población adulta y tres estudios [4],[8],[9] incluyeron adultos y niños. Seis de los estudios [6],[7],[8],[9],[14],[18] incluyeron pacientes con neoplasias hematológicas, un estudio [10] incluyó sólo pacientes con tumores sólidos y seis estudios [4],[11],[15],[17],[19],[20] incluyeron ambos tipos de neoplasias. En tres estudios [4],[8],[14] se explicita la inclusión de pacientes con trasplante de médula ósea. La mayoría de los estudios consideró pacientes con neutropenia moderada (<1000 leucocitos/mm³) y cinco estudios [4],[6],[8],[9],[11] incluyeron pacientes con neutropenia severa.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Todos los estudios seleccionados compararon un betalactámico más un aminoglicósido versus el mismo betalactámico en monoterapia. Todos los estudios utilizaron un betalactámico con cobertura antipseudomónica (piperacilina-tazobactam, cefepime, ceftazidima, cefoperazona e imipenem) y 12 de 14 estudios [4],[6],[7],[10],[11],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20], utilizaron amikacina como aminoglicósido.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los desenlaces principales fueron mortalidad general, mortalidad causada por la infección, falla de tratamiento y nefrotoxicidad.</p>

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de la asociación de betalactámicos y aminoglicósidos está basada en 14 estudios aleatorizados que incluyen 2670 pacientes. Los 14 estudios midieron falla de tratamiento, 10 estudios midieron mortalidad general [4],[6],[7],[9],[14],[15],[16],[18],[19],[20], siete estudios reportaron mortalidad relacionada a infección [4],[6],[9],[14],[15],[16],[18],[20] y ocho estudios midieron nefrotoxicidad [6],[7],[10],[11],[14],[17],[18],[19].

- La adición de aminoglicósidos al tratamiento con betalactámicos en pacientes con neutropenia febril disminuye el fracaso de tratamiento antibiótico. La certeza de la evidencia es alta.
- La adición de aminoglicósidos al tratamiento con betalactámicos en pacientes con neutropenia febril aumenta la nefrotoxicidad. La certeza de la evidencia es alta.
- La adición de aminoglicósidos al tratamiento con betalactámicos en pacientes con neutropenia febril podría aumentar la mortalidad de los pacientes con neutropenia febril y cáncer, en comparación con la monoterapia con el mismo betalactámico. La certeza de la evidencia es baja.

Betalactámicos más aminoglicósidos para pacientes con cáncer y neutropenia febril				
Pacientes	Pacientes con cáncer y neutropenia febril			
Intervención	Aminoglicósidos asociado a betalactámicos			
Comparación	Monoterapia con betalactámicos			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN aminoglicósido	CON aminoglicósido		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Fracaso de tratamiento	451 por 1000	374 por 1000	RR 0,83 (0,71 a 0,98)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 77 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 9 a 131 menos)			
Nefrotoxicidad	20 por 1000	45 por 1000	RR 2,25 (1,23 a 4,09)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 25 pacientes más por 1000 (Margen de error: 5 a 61 más)			
Mortalidad general	62 por 1000	83 por 1000	RR 1,34 (0,95 a 1,90)	⊕⊕○○ ^{1 2} Baja
	Diferencia: 21 pacientes más por 1000 (Margen de error: 3 menos a 56 más)			
Margen de error = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver última página). *Los riesgos SIN aminoglicósidos están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON aminoglicósidos (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). ¹ Se disminuyó la certeza de la evidencia por serio riesgo de sesgo en los estudios primarios. ² Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión.				

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto[†] es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto[†] es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto[†] es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto[†] es muy alta.

* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

[†] Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Esta evidencia se aplica a población adulta con patología oncológica, con neutropenia inducida por quimioterapia o trasplante de médula ósea, en los que se sospecha un cuadro infeccioso. Corresponde a pacientes con neutropenia febril de alto riesgo, manejados u hospitalizados en nivel terciario.
-

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Se seleccionaron los desenlaces críticos para la toma de decisión, de acuerdo a la opinión de los autores de este resumen.
-

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Tanto la disminución del fracaso de tratamiento como la nefrotoxicidad son desenlaces que podrían influir sobre la mortalidad, por lo que este último se vuelve particularmente crítico para la toma de decisión. La adición de aminoglicósido podría aumentarla, aunque la certeza de la evidencia es baja.
-

Consideraciones de recursos

- La intervención no implica costos significativos para el sistema de salud ni los pacientes en particular. Sin embargo, sus efectos adversos sí podrían determinar mayores costos. No es posible realizar un adecuado balance sin información más certera sobre el desenlace mortalidad.
-

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

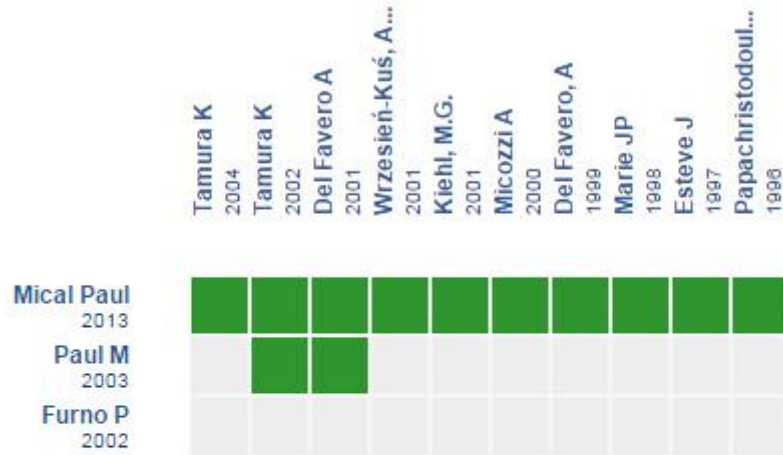
- Nuestro resumen es concordante con las revisiones sistemáticas identificadas.
 - Nuestro resumen es parcialmente concordante con la guía de la Infectious Disease Society of America [21], la cual recomienda el uso de terapia asociada en casos de inestabilidad hemodinámica, microorganismos Gram negativos confirmados en sangre y en casos de pacientes que hayan recibido tratamiento antibiótico en los últimos 90 días
-

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad de que futura evidencia cambie las conclusiones respecto al efecto de los aminoglicósidos asociados a betalactámicos en pacientes con neutropenia febril es alta para el desenlace mortalidad debido a la baja certeza de la evidencia existente.
 - No conocemos ningún estudio en curso que pueda responder de mejor forma a la pregunta planteada en este resumen.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cual se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Betalactámicos versus el mismo betalactámico más un aminoglicósido para el tratamiento de pacientes con cáncer y neutropenia febril](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2002 Apr;2(4):231-42. | [PubMed](#) |
2. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 29;6:CD003038. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

3. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003 May 24;326(7399):1111. | [PubMed](#) |
4. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Gentile G, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2001 Oct 15;33(8):1295-301. | [PubMed](#) |
5. Del Favero A, Menichetti F, Micozzi A, Bucaneve G, Martino P. Double-blind, randomized clinical trial comparing monotherapy with piperacillin-tazobactam vs. piperacillin-tazobactam plus amikacin as empiric therapy for febrile neutropenic cancer patients. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA; 1999: 722. | [Link](#) |
6. Doyen C, Tepatondele JM, Wauters G, Michaux JL. A randomized therapeutic trial for ceftazidime versus ceftazidime and amikacin in febrile granulopenic patients. *International Congress of Chemotherapy* (13th : 1983: Vienna: Spitzky KH); 1983: 26-9. | [Link](#) |
7. Esteve J, Nomdedeu B, Mensa J, Guardia R, Marco F, Montserrat E. Piperacillin/tazobactam vs. piperacillin/tazobactam plus amikacin as empiric therapy for fever in neutropenic patients. *Blood*. 1997;90(Suppl 1):229b. | [Link](#) |
8. Kiehl MG, Bischoff M, Basara N, Guenzelmann S, Fauser A. A prospective randomized trial comparing the efficacy and safety of piperacillin/tazobactam versus piperacillin/tazobactam plus netilmicin in the treatment of febrile neutropenia in allogeneic stem cell recipients. *Abstracts Of The Interscience Conference On Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. 2001 2001(41):267. | [Link](#) |
9. Kinsey SE, Machin SJ, Goldstone AH. Ceftazidime monotherapy is as effective as ceftazidime combined with gentamicin in the treatment of febrile neutropenic patients. *J Hosp Infect*. 1990 Apr;15 Suppl A:49-53. | [PubMed](#) |
10. Kojima A, Shinkai T, Soejima Y, Okamoto H, Eguchi K, Sasaki Y, et al. A randomized prospective study of imipenem-cilastatin with or without amikacin as an empirical antibiotic treatment for febrile neutropenic patients. *Am J Clin Oncol*. 1994 Oct;17(5):400-4. | [PubMed](#) |
11. Marie JP, Pico J, Lapierre V, Maulard C, Pappo M, Chiche D, et al. Comparative trial of ceftazidime alone, ceftazidime + amikacin and ceftazidime + vancomycin as empiric therapy of febrile cancer patients with induced prolonged neutropenia. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1991 7;21(7):386-8.
12. Marie JP, Vekhoff A, Pico JL, Guy H, Andremont A, Richet H. Neutropenic infections: a review of the French Febrile Aplasia Study Group trials in 608 febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother*. 1998 Jun;41 Suppl D:57-64. | [PubMed](#) |
13. Micozzi A, Bucaneve G, Menichetti F, Martino P, Del Favero A, Program GI. Double blind, randomized, clinical trial comparing monotherapy with piperacillin-tazobactam versus piperacillin-tazobactam plus amikacin as empiric therapy for febrile neutropenic cancer patients. *Supportive care in cancer*. 2000;8 (Suppl:160). | [Link](#) |
14. Nováková IR, Donnelly JP, de Pauw BE. Ceftazidime with or without amikacin for the empiric treatment of localized infections in febrile, granulocytopenic patients. *Ann Hematol*. 1991 Oct;63(4):195-200. | [PubMed](#) |
15. Papachristodoulou A, Vaslamatzis M, Xynogalos S, Papacharalambous A, Alexopoulos CG. Ceftazidime (CFZ) monotherapy as empirical initial treatment of febrile neutropenia cancer patients (Pts). *Ann of Oncol*. 1996;7(suppl 5):146. | [CrossRef](#) |
16. Piccart M, Klastersky J, Meunier F, Lagast H, Van Laethem Y, Weerts D. Single-drug versus combination empirical therapy for gram-negative bacillary infections in febrile cancer patients with and without granulocytopenia. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984 Dec;26(6):870-5. | [PubMed](#) |
17. Rolston KV, Berkey P, Bodey GP, Anaissie EJ, Khardori NM, Joshi JH, et al. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med*. 1992 Feb;152(2):283-91. | [PubMed](#) |
18. Tamura K, Imajo K, Akiyama N, Suzuki K, Urabe A, Ohyashiki K, et al. Randomized trial of cefepime monotherapy or cefepime in combination with amikacin as empirical therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39 Suppl 1:S15-24. | [PubMed](#) |
19. Tamura K, Matsuoka H, Tsukada J, Masuda M, Ikeda S, Matsuishi E, et al. Cefepime or carbapenem treatment for febrile neutropenia as a single agent is as effective as a combination of 4th-generation cephalosporin + aminoglycosides: comparative study. *Am J Hematol*. 2002 Dec;71(4):248-55. | [PubMed](#) |
20. Wrzesień-Kuś A, Jamrozik K, Wierzbowska A, Robak T. Cefepime in monotherapy or in combination with amikacin as the empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Acta Haematologica Polonica*. 2001;32(2):165-72. | [Link](#) |
21. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):427-31. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:
[1] Facultad de Medicina
Pontificia Universidad Católica de Chile
Lira 63
Santiago Centro
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.