



## La gatifloxacina como monoterapia ¿Es útil en el tratamiento de la neutropenia febril de pacientes con leucemia aguda?

Manuel Antonio López Hernández,\* Martha Alvarado Ibarra,\* Rosa María Jiménez Alvarado,\* Cresencio M González Avante\*

### RESUMEN

**Objetivo:** determinar si la gatifloxacina, administrada como único antibacteriano en el tratamiento empírico de la neutropenia febril, ofrece mayor o igual eficacia que la combinación amikacina+ceftriaxona+vancomicina.

**Pacientes y métodos:** se incluyeron pacientes con leucemia aguda, en tratamiento con quimioterapia y mayores de 15 años de edad. Se consideró neutropenia febril: aparición de fiebre  $> 38^{\circ}\text{C}$  y neutrófilos  $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ . Se les asignó al azar: amikacina+ceftriaxona y vancomicina (si después del tercer día persistía la fiebre), o gatifloxacina endovenosa. En ambos grupos se agregó anfotericina B si luego del séptimo día persistía la fiebre. Ambos grupos recibieron filgrastim. Se definió éxito con la desaparición de la fiebre y de algún otro hallazgo de infección antes de 15 días. Se consideró fracaso al fallecimiento por infección o la persistencia de la fiebre durante más de 14 días.

**Resultados:** se incluyeron cuarenta pacientes, veinte en cada rama. No se encontró diferencia entre grupos, en relación con la edad, sexo, tipo de leucemia, intensidad de la quimioterapia, magnitud de la neutropenia, gérmenes aislados, localización y gravedad de la infección. La duración media de la fiebre fue de cinco días en ambos grupos. Hubo un fracaso en el grupo de la amikacina y dos en el de gatifloxacina ( $p = 0.59$ ). Dos pacientes se eliminaron del segundo grupo por haber utilizado vancomicina. Los éxitos fueron de 19 y 16, respectivamente. Al finalizar el episodio de neutropenia febril, la cuenta de neutrófilos fue de  $1.2 \times 10^9/\text{L}$  y  $0.5 \times 10^9/\text{L}$  ( $p = 0.04$ ). Se encontró un caso de micosis sistémica en el primer grupo y cuatro en el segundo.

**Conclusión:** la gatifloxacina, en el tratamiento de la neutropenia febril de pacientes con leucemia aguda, es tan efectiva como la combinación clásica de amikacina + ceftriaxona + vancomicina.

**Palabras clave:** neutropenia febril, quinolonas, leucemia aguda.

### ABSTRACT

**Objective:** To know if gatifloxacin, used in the empiric treatment of febrile neutropenia, offers more or the same effectiveness as classical combination amikacine+ceftriaxone+vancomycin.

**Patient and methods:** Patients older than 15 years with acute leukemia, in treatment with chemotherapy were included. Fever  $> 38^{\circ}\text{C}$  and neutrophils  $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$  were considered febrile neutropenia. Patients were assigned to one of two groups: amikacine + ceftriaxone and vancomycin (if after three days fever persisted), or intravenous gatifloxacin. In both groups amphotericin B was added when after 7 days fever persisted. Both groups received filgrastim. When both fever and other evidence of infection disappeared before 15 days it was considered a success. Death and persistence of fever after 14 days were considered a failure.

**Results:** Forty patients were included, twenty in each group. There were no differences between both groups, regarding age, sex, leukemia type, intensity of chemotherapy, magnitude of neutropenia, isolated germs neither localization and severity of the infection. The average duration of fever was of five days in both groups. There was one failure in the group of amikacine and two in that of gatifloxacin ( $p = 0.59$ ). Two patients were excluded in this second group, inasmuch as they received vancomycin. The successes were of 19 and 16. When concluding the episode of febrile neutropenia, the neutrophils were of  $1.2 \times 10^9/\text{L}$  and  $0.5 \times 10^9/\text{L}$  ( $p = 0.04$ ). There was a case of systemic micosis in the first group and four in the second one.

**Conclusion:** Gatifloxacin, in the treatment of febrile neutropenia of patients with acute leukemia, is as effective as the combination of amikacine + ceftriaxone + vancomycin.

**Key words:** febrile neutropenia, quinolones, acute leukemia.

\* Servicio de hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. MA López Hernández. San Sebastián núm. 44, col. Chimalistac, CP 01070, México, DF.  
Recibido: enero, 2005. Aceptado: febrero, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

La neutropenia febril es la existencia de infección relacionada con neutropenia intensa. La infección se refiere a la fiebre mayor de 38°C y, con frecuencia, no muestra reacciones inflamatorias que permitan localizar el sitio afectado. La neutropenia intensa se define como la inferior a  $0.5 \times 10^9/L$ .

La neutropenia febril es una complicación común de la quimioterapia en pacientes con leucemia aguda. La morbilidad y mortalidad concomitantes disminuyen significativamente con el uso de antibióticos de amplio espectro, sobre bases empíricas.<sup>1</sup> El tratamiento debe iniciarse rápidamente y la selección de antibióticos se fundamenta en la flora local y la epidemiología propia.<sup>2</sup>

En un intento por uniformar los criterios diagnósticos y terapéuticos de la neutropenia febril, la Infectious Disease Society of America emitió una guía al respecto y consideró criterios para iniciar los antibióticos si la fiebre es mayor de 38.0°C, con neutrófilos inferiores a  $0.5 \times 10^9/L$ . Los antibióticos deben iniciarse antes de conocer el resultado de los cultivos y la primera línea terapéutica incluye un aminoglucósido junto con cefalosporina o algún carbapenem; este tratamiento puede modificarse, según la evolución, agregando un glucopéptido o antimicóticos.<sup>3</sup>

En el servicio de hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se obtuvieron curaciones del 90% con la combinación de amikacina + ceftriaxona como esquema inicial, posteriormente se agregó vancomicina y anfotericina según la evolución clínica y los resultados de los cultivos.<sup>4</sup> La frecuencia de éxitos y fracasos es similar a la informada en otros ámbitos, con pacientes comparables.<sup>5</sup>

La sustitución de amikacina + cefalosporina por un solo antibiótico de espectro parecido no mejoró significativamente la frecuencia de curaciones.<sup>6</sup> La disponibilidad de antibióticos con buen espectro contra gérmenes gramnegativos, el uso de catéteres permanentes y la utilización de quinolonas como profilácticos conduce a la disminución de infecciones provocadas por gramnegativos; sin embargo, se observa aumento de las causadas por grampositivos.<sup>7</sup>

El cambio en la flora causal hace preciso buscar antibióticos alternos que conserven sus efectos contra los gramnegativos y que tengan mayor acción hacia los positivos, en especial los estafilococos. Esta opción puede encontrarse en las fluoroquinolonas.

Las fluoroquinolonas son antimicrobianos derivados del ácido nalidíxico. Su mecanismo de acción es la inhibición de la topoisomerasa II y IV. La falta de acción de estas enzimas impide la separación de los filamentos de ADN e imposibilita la transcripción. Se utilizan distintas quinolonas para prevenir infecciones en pacientes que resultarán con neutropenia, secundaria a quimioterapia. Asimismo, se usan en el tratamiento empírico de la neutropenia febril.<sup>8,9</sup> En un estudio realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en el que se comparó la pefloxacina endovenosa contra la combinación amikacina + ceftazidima, no se encontró diferencia en la eficacia de los dos esquemas.<sup>10</sup>

Recientemente se introdujo una nueva quinolona, la gatifloxacina. El grupo piperazil en la posición C7 y el grupo ciclopropil en la posición N1 incrementa su actividad contra gramnegativos y grampositivos.<sup>11</sup> La actividad *in vitro* de la gatifloxacina, comparada con la de antimicrobianos de los que con frecuencia se dispone en nuestro hospital, se indica en el cuadro 1.

**Cuadro 1.** Sensibilidad de la gatifloxacina en diferentes gérmenes que con frecuencia se aíslan en enfermos con neutropenia febril en el servicio de hematología del CMN 20 de Noviembre, comparada con la de distintos antimicrobianos (CIM<sub>90</sub> en µg/mL/% de resistencia)<sup>12,13</sup>

Germen	GAT	CIP	AMI	CEFT	CEF	IMI
<i>H. influenzae</i>	0.06/0	0.12/0	1.0/2	0.5/15	0.5/10	2.0/1
<i>S. aureus</i> (MS)	0.12/1	0.5/30	2/98	4/20	0.5/0	0.5/6
<i>K. pneumoniae</i>	0.25/1	4.0/8	4/30	0.5/22	1.0/14	0.5/0
<i>E. coli</i>	0.06/0.3	0.12/8	4/11	1.0/1	0.5/10	0.6/0
<i>P. aeruginosa</i>	4.0/21	4.0/24	16.0/10	64.0/35	16.0/8	8.0/18
<i>E. cloacae</i>	0.06/1	1.0/3	4.0/22	1.0/30	32.0/18	1.0/1

MS: sensible a meticilina; GAT: gatifloxacina; CIP: ciprofloxacina; AMI: amikacina; CEFT: ceftriaxona; CEF: ceftazidima; IMI: imipenem.

La gatifloxacina muestra buena actividad contra cepas resistentes de *S. aureus*, no sensibles a otras quinolonas,<sup>14</sup> lo que resulta oportuno si éstas se usaron en programas de profilaxis de infección para pacientes intensamente neutropénicos. Los efectos adversos de la gatifloxacina no parecen ser muy graves: náusea (8%), vaginitis (6%), diarrea (4%), cefalea (3%), mareo (3%), dolor abdominal (2%), vómito (2%), e insomnio (1%). Hay informes de episodios psicóticos y aumento en la presión intracraneana, menos del 0.1%, con la administración de cualquier fluoroquinolona. La artropatía y condroplasia en perros y ratas inmaduros se refieren a todas las fluoroquinolonas. Su presentación en humanos es discutible.<sup>15,16</sup>

El espectro de la gatifloxacina en el ámbito de nuestro hospital indica su posible utilidad como monoterapia en los programas de manejo de la neutropenia febril. El excelente efecto contra *S. aureus* sugiere la oportunidad de usarla sin la vancomicina, a menos que se trate de una variedad resistente a la meticilina.

En cualquier programa de neutropenia febril se acepta que la micosis es una complicación muy frecuente. Es difícil identificar con precisión el hongo causal y estas infecciones generan elevada mortalidad. Por ende, si el episodio de neutropenia febril persiste durante más de cinco días es necesario administrar un antimicótico empírico.<sup>17,18</sup>

La pregunta que motiva este trabajo es si la gatifloxacina, usada como único antibacteriano en el tratamiento empírico de la neutropenia febril, ofrece mayor o igual eficacia que la combinación amikacina + ceftriaxona + vancomicina. Los objetivos terminales son: comparar el número de curaciones obtenidas con la combinación amikacina + ceftriaxona + vancomicina (ACV) y las obtenidas con gatifloxacina (GAT); conocer el tiempo, medido en días, necesario para que la curación suceda; indagar la inocuidad y tolerancia de la GAT en este tipo de pacientes.

## PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio fue experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo y abierto. Se incluyeron sujetos atendidos en el servicio de hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, con leucemia aguda, de

cualquier variedad y con neutropenia intensa, secundaria al uso de quimioterapia.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con leucemia aguda de cualquier tipo; mayores de 15 años de edad, que recibieron, en el curso de los últimos 14 días, quimioterapia intensiva; con menos de  $0.5 \times 10^9$ /L de neutrófilos absolutos, con fiebre mayor de  $38^\circ\text{C}$  en las últimas 24 horas, continua o con más de una elevación al día, no relacionada con la aplicación de hemoderivados, medicamentos o actividad de la leucemia, que aceptaron su inclusión en el estudio mediante la firma en la carta de consentimiento.

Los criterios de exclusión fueron: paciente con antecedente de intolerancia a alguno de los antibióticos utilizados en este estudio, quienes los recibieron en el curso de los últimos siete días, pacientes que mostraron infección por *P. carinii* o micosis generalizada, quienes tuvieron depuración de creatinina  $< 30$  mL/min; los enfermos con antecedente de crisis convulsivas.

En los últimos ocho años hubo 60 de episodios de neutropenia febril, secundaria al uso de quimioterapia intensiva en el servicio de hematología, con nivel de confianza del 95%; la muestra necesaria fue de 41 enfermos. El tamaño de la muestra se ajustó a 40, con 20 pacientes en cada grupo.

Reunidos los criterios de inclusión, se tomaron muestras basales para cultivos bacterianos y micóticos de exudado faríngeo, materia fecal, orina, sangre y de cualquier otro sitio sospechoso; radiografía P-A de tórax y de otra región posiblemente afectada; biometría hemática y creatinina (con depuración). Durante la evolución de la neutropenia febril, la biometría hemática y creatinina se tomaron dos veces por semana; los cultivos y radiografías se repitieron cada cinco días. La temperatura se tomó tres veces al día. Los enfermos se mantuvieron en aislamiento protector, en cuartos con una sola cama. Se asignaron al azar a una de dos ramas: amikacina + ceftriaxona + vancomicina o gatifloxacina.

La rama amikacina + ceftriaxona + vancomicina recibió:

- Amikacina 15 mg/kg/día IV, diluida en 500 mL de solución salina, a goteo continuo.
- Ceftriaxona 50 mg/kg/día IV, dividida en tres dosis cada ocho horas.

- Nistatina 500'000 u, en colutorios, cada cuatro horas, a partir del día 1.

- Si después de tres días la fiebre persistía, se agregaba vancomicina 30 mg/kg/día IV, dividida en cuatro dosis cada seis horas.

- Filgrastim, 300 µg/día vía subcutánea a partir del día 1 hasta que los granulocitos fueran mayores de  $0.5 \times 10^9/L$  en dos determinaciones consecutivas.

- Si en el curso de siete días la fiebre persistía, se agregaba anfotericina 1 mg/kg/día.

La rama gatifloxacina recibió:

- Gatifloxacina, 800 mg/día, vía intravenosa, diluida en 200 mL de solución salina para pasar en 120 minutos (día 1). A partir del día 2 disminuyó a 400 mg/día.

- La nistatina, filgrastim y anfotericina se utilizaron a las mismas dosis y con criterios similares que en el grupo amikacina. No se administró vancomicina.

Si la fiebre persistía y los cultivos señalaban un germen resistente a alguno de los antibióticos usados en cualquiera de las dos ramas, se cambiaba al indicado en el antibiograma.

Las metas del estudio fueron:

- Número de pacientes curados.
- Días de duración de la fiebre
- Número y tipo de efectos adversos.

Los episodios se definieron de la siguiente forma:

- Curación: desaparición de la fiebre durante más de 96 horas continuas con el programa original de antibióticos.

- Fracaso: persistencia de la fiebre durante más de 14 días con el esquema original de antibióticos. Suspensión del tratamiento por efectos secundarios de los antibióticos programados.

- Eliminación: defunciones por causas ajenas a la infección, pacientes que recibieron un antibiótico no contemplado en el programa original o que decidieron retirarse del estudio.

Los efectos adversos se evaluaron de la siguiente manera:

1. Intensidad: leve (percibidos con dificultad, ligera alteración en la sensación de bienestar); moderado (percibidos claramente, tolerables y sin necesidad de alivio inmediato); severo (molestia importante, deseo urgente de alivio).

2. Tipo de relación: no relacionado (hay poca probabilidad de relación con el uso de los antibióticos); posible (hay relación temporal y no puede atribuirse al padecimiento del paciente); definitiva (hay relación temporal y las molestias reaparecen cuando el antibiótico se readministra).

El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 12.0. En la parte inferencial se usaron modalidades de la prueba de la ji al cuadrado, Pearson o Fisher según aplicaron. Para las variables numéricas se utilizó la prueba no paramétrica de Mann Whitney.

## RESULTADOS

Se incluyeron 40 enfermos, 20 en cada grupo. El sexo que predominó fue el femenino con 22 pacientes. La edad fluctuó de 15 a 66 años. Hubo 26 pacientes con leucemia linfoblástica. Las quimioterapias más frecuentes fueron de inducción a remisión e intensificación.

Los episodios de neutropenia febril se caracterizaron por iniciar con temperaturas de 38 a 40°C; la más frecuente fue de 38.5°C y la media de 38.7°C. La neutropenia fue intensa, con límites de 0 a  $0.5 \times 10^9/L$ ; el valor más frecuente fue de 0 y la media de  $0.09 \times 10^9/L$ . No se encontró foco infeccioso inicial en quince pacientes; cuatro enfermos tuvieron un foco en las vías respiratorias superiores y cinco en las inferiores; cuatro tuvieron diarrea inicial; cinco casos, un absceso y uno mostró colonización del reservorio usado como acceso venoso. Cinco pacientes ingresaron con sepsis. En el cuadro 2 se comparan los hallazgos iniciales en ambos grupos de estudio.

No se informó ningún germen en doce casos (30%) de los distintos cultivos. El más frecuente fue *S. coagulasa* negativo en las vías respiratorias; en la sangre *E. coli*. La frecuencia de hemocultivos positivos fue del 20%. En el cuadro 3 se aprecian todos los gérmenes identificados. En un caso se encontró *E. histolytica* en materia fecal, en otro se informó *S. maltophilia* en la sangre. El paciente estaba en la rama gatifloxacina y se curó sin necesidad de otro antibiótico. No se encontró diferencia estadística ( $p > 0.30$ ) cuando se compararon los gérmenes en los grupos de estudio.

En el curso de la neutropenia febril, la duración media de la fiebre fue de cinco días, con límites de dos a catorce días. La temperatura media fue de 39°C y la

**Cuadro 2.** Principales datos encontrados al inicio del episodio de fiebre y neutropenia. Comparación entre ambos grupos

Variable	ACV	GAT	p
Edad (límites/media)	15-57/35	15-66/30	0.36
Sexo (F/M)	11/9	11/9	1.00
Leucemia linfoblástica	14	12	0.57
Leucemia no linfoblástica	6	8	0.57
Inducción a la remisión	11	9	0.75
Intensificación	5	9	0.32
Mantenimiento	4	2	0.66
Temperatura	38.7	38.6	0.75
Neutrófilos ( $\times 10^9/L$ )	0.12	0.08	0.61
Sin foco infeccioso	9	6	0.51
VRS/VRI	2/1	2/4	0.45
VD/VU	3/1	1/0	0.60
Abs/reservorio	2/0	3/1	1.00
Sepsis	2	3	1.00

ACV: rama amikacina + ceftriaxona + vancomicina; GAT: rama gatifloxacina; VRS/VRI: vías respiratorias superiores/vías respiratorias inferiores; VD/VU: vías digestivas/vías urinarias; Abs/reservorio: absceso/ reservorio de acceso venoso.

**Cuadro 3.** Gérmenes aislados en el curso de los episodios de neutropenia febril. Distribución semejante entre los dos grupos terapéuticos:  $p > 0.30$ 

Germen	Sangre	Vías respiratorias	Otros	Total
<i>C. albicans</i>	1	4	0	5
<i>Corynebacterium</i> sp	0	1	0	1
<i>E. coli</i>	3	0	11	14
<i>K. ozaenae</i>	0	1	0	1
<i>Klebsiella</i> sp	0	0	1	1
<i>Proteus</i> sp	0	0	1	1
<i>S. A. haemolyticus</i>	0	1	0	1
<i>S. aureus</i>	0	1	1	2
<i>S. coagulans</i> negativo	2	13	0	15
<i>S. epidermidis</i>	1	1	0	2
<i>S. maltophilia</i>	1	0	0	1

máxima de 40°C. Nueve pacientes tuvieron más de seis días con fiebre y recibieron anfotericina. La cuenta de neutrófilos, al final del episodio, fue de 0 a  $9 \times 10^9/L$ ; la media fue de  $0.5 \times 10^9/L$ . Se hallaron cinco casos de micosis generalizada; en uno se encontró *C. albicans* en la sangre, en los cuatro restantes se demostró en las vías respiratorias superiores; las radiografías de tórax mostraron opacidades finas, difusas y bilaterales. Hubo 35 (87%) éxitos, tres (7.5%) fracasos y dos casos eliminados. El cuadro 4 muestra los resultados comparativos entre las dos ramas.

Hubo un fracaso en la rama amikacina + ceftriaxona + vancomicina, debido a que el paciente permaneció catorce días con el esquema de

antibióticos asignado, sin respuesta favorable; en este punto contaba con neutrófilos de  $0.5 \times 10^9/L$ . Se cambió el esquema de antibióticos y falleció. En la rama gatifloxacina hubo dos fracasos. Uno resultó con choque séptico a los dos días de iniciado el tratamiento, otro manifestó micosis generalizada a los cinco días de neutropenia febril. Ambos tenían 0 neutrófilos y fallecieron.

En la rama de gatifloxacina se excluyeron dos enfermos, pues se agregó vancomicina al programa terapéutico. Los dos se curaron después de estas violaciones al protocolo.

No se encontraron efectos adversos relacionados con la gatifloxacina.

**Cuadro 4.** Resultados comparativos de ambos programas de antibióticos

Variable	ACV	GAT	p
Días con fiebre (media)	5	5	0.79
Neutrófilos (x 10/L)*	1.2	0.5	0.04
Micosis sistémica	1	4	0.34
Éxitos	19	16	0.59
Fracasos	1	2	0.59
Eliminados	0	2	0.48

ACV: rama amikacina + ceftriaxona + vancomicina; GAT: rama gatifloxacin.

\* Al finalizar el episodio.

## DISCUSIÓN

Los pacientes aquí estudiados representan un universo frecuente de neutropenia febril, secundaria a la quimioterapia que se utiliza en el tratamiento de la leucemia aguda. Las características de uno y otro grupo (amikacina + ceftriaxona + vancomicina/gatifloxacin) son estadísticamente comparables y reflejan la gravedad de la infección e intensidad de la neutropenia. El sitio de infección más frecuente es el aparato respiratorio. Sin embargo, es común no encontrar foco infeccioso inicial en la mayoría de los casos. Este hallazgo se explica por la ausencia de fenómenos inflamatorios, relacionado con la neutropenia.<sup>6</sup> Algunos pacientes mostraron sepsis inicial, la cual suele ser un dato de mal pronóstico por la necesidad de tratamiento de apoyo en unidades de terapia intensiva.

La ausencia de gérmenes en los distintos cultivos es un hallazgo común.<sup>1,2</sup> Cuando los cultivos son positivos predominan los grampositivos, en especial *S. coagulans* negativo, *S. aureus* y *S. epidermidis*. Éste es un dato constante en episodios de neutropenia febril atendidos en nuestro servicio,<sup>4</sup> y determina la inclusión de antibióticos con el espectro apropiado. *E. coli* merece comentario similar y justifica el uso de la amikacina, ceftriaxona o gatifloxacin. Otros gérmenes tienen poca prevalencia y poseen razonable sensibilidad. No es el caso de *S. maltophilia*, pocas veces aislado pero de gran agresividad. En este trabajo curó sólo con gatifloxacin. Se conoce la sensibilidad a esta quinolona;<sup>19</sup> sin embargo, es preferible utilizar otros antibióticos (trimetoprima con sulfametoxazol combinado con ticarcilina u otros).

En nuestros resultados la eficacia de la gatifloxacin es igual a la combinación clásica de cefalosporina + aminoglucósido + vancomicina. En las dos ramas estudiadas la duración de la fiebre fue la misma y la gatifloxacin fue bien tolerada. El ascenso de neutrófilos, en el curso de la neutropenia febril, es un signo de predicción adecuado, reconocido uniformemente. En este estudio el incremento fue mayor en el grupo amikacina, aunque la diferencia no mostró influencia en el número de fracasos.

La quinolona tuvo menor sensibilidad a *P. aeruginosa*, en comparación con otras como la ciprofloxacina<sup>19</sup>. Esto representa una desventaja potencial en sitios cuya flora incluye dicha bacteria. Dado que en esta muestra ningún caso se infectó con *P. aeruginosa*, no podemos opinar de la eficacia clínica de la gatifloxacin en neutropenia febril relacionada con dicho germen.

El tratamiento clásico de esta enfermedad incluye la combinación de aminoglucósido + cefalosporina + vancomicina. Otra variante, muy difundida, es el uso de la monoterapia con cefepima o meropenem. Dicha estrategia gana adeptos pues implica menor costo y menor toxicidad acumulativa.<sup>20</sup> La adición obligada de vancomicina en forma empírica es discutible y existe el riesgo de seleccionar organismos resistentes. Las situaciones en que hay infecciones causadas por accesos venosos o con mucositis intensas son, sin duda, indicaciones para la administración de vancomicina.<sup>21</sup>

La cobertura rutinaria de gérmenes anaerobios no se considera una necesidad rutinaria por ser poco frecuente y favorecer la aparición de infecciones por *C. difficile*.<sup>22</sup>

Sustituir la combinación clásica de dos o tres antibióticos por monoterapia no es la única tendencia observada en los últimos años. También se busca definir grupos de neutropenia febril de bajo riesgo (neutropenia poco intensa y de corta duración) en quienes se ha usado el tratamiento domiciliario. Aunque la trombocitopenia en pacientes con leucemia aguda es una limitante, desde el punto de vista infeccioso hay datos que apoyan esta corriente. En un metaanálisis se encontraron resultados similares al comparar antibióticos endovenosos clásicamente utilizados y quinolonas orales.<sup>23</sup> Si la eficacia es igual, el uso de quinolonas orales tiene ventajas en cuanto a costo, comodidad de la administración y reducción de los días

de hospitalización. Se han hecho intentos parecidos con pacientes pediátricos.<sup>24</sup>

Los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo no pueden manejarse fuera del hospital. Otras citopenias y complicaciones directamente relacionadas con la quimioterapia intensiva requieren hospitalización. Sin embargo, esto no impide la búsqueda de opciones menos costosas y orientadas a la monoterapia, en sustitución de las clásicas combinaciones de antibióticos. Ya se han obtenido resultados similares con el uso de pefloxacin.<sup>10</sup>

En neutropenia febril de alto riesgo, un enfoque interesante es iniciar la administración endovenosa con una quinolona y cambiar a la vía oral en cuanto se presente evidencia de recuperación (disminución de la fiebre y ascenso en la cuenta de neutrófilos). La estancia hospitalaria del episodio puede reducirse en 50%. En un estudio en que se compararon ciprofloxacina endovenosa oral y amikacina + ceftazidima endovenosa se encontraron resultados equivalentes.<sup>23</sup> Es imprescindible que cada hospital defina su flora y vigile constantemente brotes eventuales de resistencia bacteriológica *in vitro* y, sobre todo, *in vivo*. Este último factor es particularmente necesario en relación con cepas resistentes de *E. coli*, luego del uso de quinolonas.

## REFERENCIAS

- Hughes WT, Pizzo PA, Wade JC, et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of febrile episodes in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1993;16(2):341.
- Schimpff SC. Empiric therapy for the febrile neutropenic patient. Design bias. *Support Care Cancer* 1998;6(5):449.
- Masaoka T. Febrile neutropenia-guideline in Japan. *Gan To Kagaku Ryoho* 2000;27(2):161.
- Lopez-Hernández MA, Jiménez-Alvarado RM, Borbolla-Escoboza R, et al. Factor estimulante de colonias de granulocitos en el tratamiento de la neutropenia febril. *Gac Med Mex* 2000;136(2):99.
- Maschmeyer G. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999;34(3):205.
- De Pauw BE, Raemaekers JM, Schattenberg T, et al. Empirical and subsequent use of antibacterial agents in the febrile neutropenic patient. *J Intern Med Suppl* 1997;740:69.
- Bow EJ, Mandell LA, Louie TJ, et al. Quinolone-based antibacterial chemoprophylaxis in neutropenic patients: effect of augmented gram-positive activity on infectious morbidity. *Ann Intern Med* 1996;125(3):183.
- Paganini H, Rodríguez-Brieschke T, Zubizarreta P, et al. Oral ciprofloxacin in the management of children with cancer with lower risk febrile neutropenia. *Cancer* 2001;91(8):1563.
- Marra CA, Frighetto L, Quia CB, et al. A new ciprofloxacin stepdown program in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a clinical and economic analysis. *Pharmacotherapy* 2000;20(8):931.
- Lopez-Hernández MA, Anaya-Cuellar I, De Diego FJ. Infección y neutropenia, pefloxacin versus amikacina-ceftazidima como terapia antimicrobiana empírica inicial. *Med Int Mex* 1998;14:208.
- Domagala JM. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:685.
- Barriga G. *In vitro* activity of gatifloxacin and 18 other antibiotics against respiratory tract pathogens. ICAAC, San Francisco Ca, 1999. Paper 0353.
- Castillo N. Antibacterial activity of gatifloxacin against *Enterobacteriaceae* and nonfermenting gram-negative bacteria. ICAAC, San Francisco Ca 1999. Paper 0352.
- Fukuda H, Hori S, Hiramatsu K. Antibacterial activity of gatifloxacin, a newly developed fluorquinolone, against sequentially acquired quinolone-resistant mutants and norA transformant of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(8):1917.
- Soltys R, Sato Y. Oral study of articular toxicity in immature dogs. Kyorin Pharmaceutical Co. Study No. C92ED07, 1997.
- Blondeau JM. Gatifloxacin: a new fluorquinolone. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9(8):1877.
- Bodey GP. Fungal infection in neutropenic patients: past achievements and future problems. 2<sup>nd</sup> International Symposium on Febrile Neutropenia. Berlin: Springer-Verlag, 1997.
- Dupont B. The pressure of emerging resistance in fungal diseases. 2<sup>nd</sup> International Symposium on Febrile Neutropenia. Berlin: Springer-Verlag, 1997.
- Bauernfeind A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1998;40:639.
- Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, et al. Beta-lactam versus Beta-lactam -aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003038.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
- Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:165-76.
- Vidal L, Paul M, Ben dor I, 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(1):29.
- Mullen CA. Ciprofloxacin in treatment of fever and neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis* 2003;22(12):1138.