

Fiebre asociada a neutropenia inducida por quimioterapia: revisión de las actualidades terapéuticas

SCOTT D. YOUNG, RONALD FELD. FEVER ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUTROPENIA:

A REVIEW OF CURRENT THERAPEUTIC APPROACHES.

TRADUCIDO DE CURRENT OPINION IN INFECTIOUS DISEASES 1998;11:397-400.

El número de pacientes con cáncer que padecen neutropenia inducida por quimioterapia crece continuamente a medida que aumentan nuevas indicaciones para el tratamiento sistémico. Cuando estos pacientes tienen fiebre u otros signos de infección deben recibir atención médica inmediata. Este artículo discute la estrategia terapéutica actual para el paciente con cáncer, neutropenia y fiebre; y revisa algunos de los enfoques novedosos, incluyendo la monoterapia empírica, los protocolos en pacientes ambulatorios, la profilaxis antibiótica y el uso de factores de crecimiento hematopoyético.

INTRODUCCIÓN

Comparada con otras subespecialidades médicas, la oncología es probablemente la que se relaciona con la mayor morbilidad inducida por el tratamiento. La alta incidencia de efectos colaterales es consecuencia del estrecho índice terapéutico de la mayor parte de los agentes quimioterapéuticos. El efecto tumoricida de la mayor parte de los fármacos anticancerosos depende de su capacidad para destruir células en división. Esta acción inevitablemente daña las poblaciones celulares normales en la piel, las superficies mucosas, las gónadas y la médula ósea, resultando clínicamente en alopecia, mucositis, náusea, diarrea, infertilidad y mielosupresión. Esta última es la complicación más grave del tratamiento anticanceroso. La anemia y la trombocitopenia comúnmente pueden corregirse con transfusiones, pero los problemas relacionados con la neutropenia continúan siendo extremadamente difíciles de tratar. Cuando este estado de inmunocompromiso se complica con una infección puede estar en riesgo la vida del paciente y requiere atención médica inmediata. Una definición generalmente aceptada de neutropenia febril incluye una temperatura oral de más de 38.3°C o fiebre persistente de más de 38°C, durante al menos una hora, asociada con una cuenta absoluta de neutrófilos de menos de $0.5 \times 10^9/L$ o menos de $1.0 \times$

$10^9/L$ con una disminución anticipada a $0.5 \times 10^9/L$.¹ Esta revisión discute las recomendaciones terapéuticas actuales aplicadas a esta urgencia oncológica.

FIEBRE EN PACIENTES CON CÁNCER SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA

Los regímenes quimioterapéuticos comúnmente relacionados con el desarrollo de neutropenia febril son los asociados con mielosupresión que dura más de una semana, tales como los protocolos de inducción para leucemias agudas y los regímenes acondicionantes usados en el trasplante de médula ósea. El nadir de la neutropenia típicamente ocurre una a dos semanas después de la administración del fármaco, aunque esto puede ocurrir después con agentes tales como busulfán y las nitrosureas. La cuenta absoluta periférica de neutrófilos refleja de manera precisa el deterioro en la producción de la médula ósea porque la vida media de los neutrófilos circulantes es del orden de 4 a 10 h.² La inquietud surge cuando la fiebre aparece durante la fase neutropénica, ya que aquella puede ser el primer signo de una infección que rápidamente puede progresar en el huésped inmunocomprometido.

Las fiebres pueden aparecer en el paciente neutropénico por causas no infecciosas y el diagnóstico diferencial incluye síndrome paraneoplásico, reacción a transfusiones y fiebre por medicamentos. Los tumores sólidos más frecuentemente asociados con fiebres paraneoplásicas son el hepatoma y carcinomas de células renales, pero se han implicado una gran variedad de neoplasias.^{3,5} La enfermedad activa o recurrente ocasionalmente se manifiesta por fiebre en pacientes con leucemias agudas, linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin (fiebre de Pel-Ebstein).⁵ Algunos de los agentes antineoplásicos utilizados más comúnmente que pueden causar fiebre incluyen la bleomicina y la citarabina. Además, muchos medicamentos usados en el cuidado de apoyo, tales como los antibióticos y los factores de crecimiento hematopoyético, pueden cau-

sar reacciones febriles. El definir la causa depende del juicio clínico porque los resultados de laboratorio con poca frecuencia son de ayuda ante la ausencia de cultivos microbiológicos positivos. En particular, está bien documentado que los cultivos negativos no excluyen una infección.^{6,7}

También es importante notar que los pacientes que utilizan fármacos antiinflamatorios no esteroideos y preparaciones con acetaminofén para analgesia pueden tener supresión de la fiebre como resultado de las propiedades antipiréticas de estos compuestos. De manera similar, la fiebre también puede reducirse en los pacientes con cáncer que toman corticosteroides para el control de la anorexia, náusea, dolor, edema cerebral, etc. Actualmente la mortalidad debida a infección en el paciente neutropénico con cáncer continúa siendo importante (5 a 10%) a pesar del conocimiento del paciente y del “enfoque empírico” del tratamiento antibiótico.⁸ La siguiente discusión se centrará en las recomendaciones actuales para el tratamiento de esta prevalente situación médica.

TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN PACIENTES CON CÁNCER, NEUTROPENIA Y FIEBRE

La incidencia de neutropenia febril continúa aumentando a medida que se aplica el tratamiento citotóxico sistémico a más malignidades que demuestran quimiosensibilidad y que se continúa explorando el concepto de “intensificación de la dosis”.⁹ Más aún, las indicaciones para el trasplante de médula ósea (autólogo y alogénico) han resultado en un aumento del número de pacientes en estado neutropénico. Los antibióticos combinados con otras medidas de soporte han sido el punto clave del tratamiento de infecciones sospechadas en pacientes neutropénicos. Se han ideado y evaluado alternativas para aumentar la respuesta inmune comprometida, pero no han demostrado utilidad clínica. En un gran número de estudios clínicos¹³ se ha demostrado que las transfusiones de neutrófilos donados tienen beneficios; sin embargo, este procedimiento es caro y tiene los efectos colaterales potenciales de aloinmunización y transmisión viral. De igual manera, la administración de gammaglobulina^{14,15} o de anticuerpos antiendotoxina⁶ ha proporcionado, cuando mucho, beneficios marginales y actualmente se piensa que no es costo-efectivo.

La experiencia temprana con neutropenia febril inducida por quimioterapia mostró que la mortalidad era alta y que las infecciones letales eran casi siempre

septicemia por microorganismos gramnegativos (comúnmente de *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp, *Klebsiella* spp y *Pseudomonas aeruginosa*).¹⁶ Se lograron mejorías sustanciales en los resultados cuando se introdujo el concepto de “terapia empírica” (intervención temprana con antibióticos de amplio espectro antes del diagnóstico microbiológico).¹⁷ Después de este éxito inicial, se notó que la incidencia de septicemia debida a microorganismos grampositivos (de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*) fue en aumento en esta población. Esto se atribuyó al incremento del uso de catéteres venosos centrales permanentes,^{18,19} y más tarde al uso de antibióticos profilácticos con cobertura predominantemente de gramnegativos. Desde un punto de vista práctico, es interesante notar que un ensayo clínico aleatorizado prospectivo no demostró ninguna diferencia en la frecuencia o el tipo de infecciones documentadas entre pacientes a quienes se les colocaban o no catéteres venosos centrales internalizados (Hickman) o subcutáneos (Portacath).²⁰ Philpott-Howard²¹ revisó hace poco los agentes patógenos bacterianos y fúngicos más comunes actualmente aislados en pacientes con cáncer y analizó los perfiles de resistencia de recién aparición, así como las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano.

En la mayor parte de los centros canadienses la práctica actual para el tratamiento inicial de la neutropenia febril incluye el uso de una combinación de una penicilina antipseudomona y un aminoglucósido (ya sea gentamicina o tobramicina) administradas en el hospital. Este tratamiento se da hasta que desaparece la fiebre y el paciente recupera la cuenta de neutrófilos a más de $1.0 \times 10^9/L$. El tratamiento antifúngico (anfotericina B 0.5-1.0 mg/kg al día) se considera después de aproximadamente una semana de fiebre persistente. Debe notarse que existe una tendencia al uso de los fármacos “azoles” menos tóxicos (por ejemplo, fluconazol, ketoconazol) en el manejo empírico de infecciones fúngicas sistémicas sospechadas, ya que varios estudios han mostrado equivalencia terapéutica en candidiasis invasora.²² La vancomicina no debe usarse rutinariamente en la terapia empírica a menos de que exista una alta sospecha de infección de la línea venosa central o de que el paciente sea alérgico a la penicilina o a las cefalosporinas. La cobertura de agentes anaerobios (metronidazol 500 mg vía intravenosa cuatro veces durante 12 h o clindamicina 500 mg vía intravenosa cuatro veces durante 12 h) se administra inmediatamente a pacientes con gingivitis necrozante o absceso

Cuadro 1. Modificaciones de la terapia inicial de neutropenia febril de acuerdo con hallazgos clínicos y de laboratorio (de Pizzo²³)

<i>Fiebre</i>	
Persistente por más de una semana	Agregar tratamiento antifúngico empírico con anfotericina B
Recurrencia después de una semana o más en pacientes con neutropenia persistente	Agregar tratamiento antifúngico empírico
Fiebre persistente o recurrente al momento de recuperación de la neutropenia	Evaluar el hígado y el bazo con TAC, ultrasonografía o RMN para candidiasis hepatoesplénica y evaluar la necesidad de tratamiento antifúngico
<i>Torrente sanguíneo</i>	
Cultivos antes del tratamiento antibiótico	Agregar vancomicina mientras se obtenga mayor identificación
Organismos grampositivos	Mantener el régimen si el paciente está estable y el aislamiento es sensible.
Organismos gramnegativos	Si se aísla <i>P. aeruginosa</i> , <i>Enterobacter</i> o <i>Citrobacter</i> , agregar un aminoglucósido o un antibiótico β -lactámico adicional.
Organismo aislado durante el tratamiento antibiótico	Agregar vancomicina
Organismos grampositivos	Cambiar a un nuevo régimen combinado (por ejemplo, imipenem más gentamicina o vancomicina, o gentamicina más piperacilina)
Organismos gramnegativos	
<i>Cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta</i>	
Gingivitis necrozante o marginal	Agregar agente antianaerobio específico (clindamicina o metronidazol) al tratamiento empírico
Lesiones vesiculares o ulcerativas	Sospechar infección por herpes simple. Hacer cultivo e iniciar tratamiento con aciclovir
Sensibilidad en los senos nasales o lesiones ulcerativas nasales	Sospechar infección fúngica por <i>Aspergillus</i> o <i>Mucor</i>
<i>Tracto gastrointestinal</i>	
Dolor retroesternal	Sospechar <i>Candida</i> , herpes simple o ambos. Agregar tratamiento antifúngico y, si el paciente no responde, aciclovir. La esofagitis bacteriana también es una posibilidad. Para los pacientes que no responden en las primeras 48 h se debe considerar la endoscopia
Dolor abdominal agudo	Sospechar tiflitis, así como apendicitis, si existe dolor en el cuadrante inferior derecho. Agregar cobertura antianaerobia específica al régimen empírico y vigilar estrechamente la necesidad de intervención quirúrgica
Sensibilidad perianal	Agregar fármaco antianaerobio específico al régimen empírico y vigilar la necesidad de intervención quirúrgica, especialmente cuando el paciente está en recuperación de la neutropenia
<i>Tracto respiratorio</i>	
Nueva lesión focal en el paciente que se recupera de neutropenia	Observar cuidadosamente, ya que puede ser una consecuencia de respuesta inflamatoria relacionada con la recuperación de neutrófilos
Nueva lesión focal en el paciente con neutropenia continua	<i>Aspergillus</i> es la principal preocupación. Realizar cultivos apropiados y considerar biopsia. Si el paciente no es candidato para el procedimiento, administrar anfotericina B a altas dosis (1.5 mg/kg/día)
Nueva neumonitis intersticial	Intentar hacer diagnóstico mediante examen de esputo inducido o lavado broncoalveolar. Si no es posible, iniciar tratamiento empírico con trimetoprim-sulfametoxazol o pentamidina. Considerar causas no infecciosas y la necesidad de realizar biopsia de pulmón abierto si la situación no ha mejorado después de cuatro días de tratamiento
<i>Catéteres venosos centrales</i>	
Cultivo positivo para organismos que no sean especies de <i>Bacillus</i> o <i>Candida</i>	Intentar tratar. Alternar la administración de antibióticos en pacientes con catéteres de múltiples lúmenes
Cultivo positivo para especies de <i>Bacillus</i> o <i>Candida</i>	Retirar el catéter y tratar adecuadamente
Infección del sitio de salida con <i>Mycobacterium</i> o <i>Aspergillus</i>	Retirar el catéter y tratar adecuadamente
Infección en el túnel	Retirar el catéter y tratar adecuadamente

perirrectal. En una revisión temprana del manejo de sepsis en pacientes neutropénicos con cáncer,²³ Pizzo resumió las indicaciones para la modificación de la terapia empírica inicial (cuadro 1).

Los pacientes con fiebre refractaria a este manejo estándar deben ser tratados por un especialista en enfermedades infecciosas, así como ser sujetos a mayor investigación (tal como tomografía computada, gammagramas con galio o biopsias) de manera individualizada. Este enfoque coincide con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, publicadas por primera vez en 1990,²⁴ y posteriormente, de una forma más extensa, en 1997.¹ Este último documento¹ contiene una amplia revisión de la literatura en la cual se basan los lineamientos y el lector es referido a esta excelente fuente para detalles relacionados con el uso óptimo de la terapia empírica.

Un metanálisis de estudios clínicos²⁵ conducido en el Hospital Anderson identificó varios factores pronósticos asociados con pobre resultado en pacientes neutropénicos con cáncer. El más importante fue el diagnóstico de "bacteremia compleja" (septicemia con infección de alguno de los órganos principales, o una infección del tejido blando mayor de 5 cm o con necrosis), choque, infecciones por *Pseudomonas* o clostridia, o aquellos con organismos resistentes a los antibióticos usados en el régimen empírico inicial y pacientes con lenta recuperación de los neutrófilos. Esta información es útil para identificar pacientes en alto riesgo y que requieren mayor monitoreo y menores umbrales para la modificación del tratamiento.

MONOTERAPIA EMPÍRICA EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL

El uso de al menos dos antibióticos es conceptualmente atractivo por razones que incluyen amplia cobertura, "sinergismo"²⁶ y reducción de la probabilidad del surgimiento de organismos resistentes. Sin embargo, existen agentes antimicrobianos con características que hacen factible el tratamiento empírico con un solo agente (monoterapia). Los beneficios potenciales de la monoterapia son menos toxicidad, conveniencia y menores costos de tratamiento. Los antibióticos candidatos deben satisfacer los siguientes criterios: (1) proveer adecuada cobertura a microorganismos grampositivos y gramnegativos (incluyendo buena actividad antipseudomónica); (2) alcanzar concentraciones séricas bactericidas; y (3) estar relacionado con una baja incidencia de resistencia bacteriana.

El antibiótico que se ha evaluado más ampliamente a este respecto es una cefalosporina de tercera generación, la ceftazidima. Ésta tiene propiedades que satisfacen los criterios arriba mencionados y tiene el beneficio adicional de no requerir reducción de la dosis con insuficiencia renal media a moderada. La ceftazidima se ha estudiado en ensayos clínicos que incluyen monoterapia de pacientes neutropénicos desde los primeros años de la década de 1990 y con respecto a este fármaco se realizó un metanálisis.²⁷ Esta revisión concluye que los regímenes combinados no prueban ser superiores a la monoterapia con ceftazidima en el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos con cáncer. Más aún, un análisis de subgrupos que evaluó la edad del paciente, la gravedad de la neutropenia, la modificación de la terapia empírica inicial, y la composición del tratamiento combinado (los que contenían aminoglucósidos, cobertura antiestafilocócica o tres agentes) no identificaron una población que tuviera peores resultados con la ceftazidima sola. Los autores argumentan que sus datos no avalan el uso rutinario del tratamiento empírico combinado en el manejo de la neutropenia febril, puesto que las modificaciones de acuerdo con el curso clínico y los resultados microbiológicos se instituyeron de manera adecuada. Posteriormente este postulado fue avalado por los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico,²⁸ el cual encontró igual eficacia de la monoterapia con ceftazidima comparada con una combinación de piperacilina y tobramicina en el tratamiento de pacientes oncológicos con neutropenia febril.

Otro antibiótico que se ha identificado como una posibilidad para usar en monoterapia es el imipenem. Este carbapenem muestra una mayor cobertura que la ceftazidima, poseyendo potente actividad (incluso antipseudomona) contra grampositivos y gramnegativos, así como actividad anaerobia. El Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos realizó una comparación directa de ceftazidima e imipenem en un estudio aleatorizado.²⁹ Usando "supervivencia a través de la neutropenia" como punto de partida, las monoterapias tanto con imipenem (50 mg/kg/día) como con ceftazidima (90 mg/kg/día) no mostraron diferencia en los resultados (99 vs 98%, respectivamente). Como se pensaba, el grupo que recibió ceftazidima requirió modificaciones más frecuentes, incluyendo la adición de un agente con cobertura anaerobia (clindamicina o metronidazol; 38% de los casos vs 18%, $p = 0.001$). Sin embargo, la toxicidad fue mayor en los que recibieron imipenem, con mayor incidencia estadísticamente sig-

nificativa de náusea y vómito (21 vs 2%) y diarrea (12 vs 6% con una tendencia a desarrollar más infecciones asociadas a *Clostridium difficile*). Los autores concluyeron que la ceftazidima fue superior al imipenem en esta situación clínica debido al mayor perfil de toxicidad encontrado con este último. El nuevo carbapenem, meropenem, parece ser tan efectivo como imipenem en el tratamiento de pacientes con sepsis neutropénica,³⁰ pero es mejor tolerado.

La cefepima, una cefalosporina de “cuarta generación” es otro agente promisorio, el cual ha mostrado equivalencia terapéutica a la combinación de piperacilina y gentamicina en un estudio aleatorizado bien diseñado,³¹ y actualmente es el único antibiótico autorizado en Estados Unidos específicamente para usar como monoterapia en neutropenia febril. Finalmente, las fluoroquinolonas disponibles en la actualidad también se han sometido a valoración para uso en monoterapia empírica, pero demostraron cobertura inadecuada a grampositivos y su uso no es recomendado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.¹

En resumen, la monoterapia con ceftazidima o meropenem es un enfoque razonable en pacientes con neutropenia febril no complicada. La conveniencia de la monoterapia actualmente está siendo desafiada por la más recientemente ideada administración de una sola vez al día de aminoglucósidos,³² lo cual reduce las demandas de enfermería y farmacia y no requiere el monitoreo frecuente de las concentraciones séricas de antibióticos. Este horario modificado para la administración de aminoglucósidos aún no se ha evaluado completamente en cuanto a eficacia en pacientes neutropénicos con cáncer.

TRATAMIENTO EN CASA DE PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE

Las altas tasas de mortalidad en los pacientes con neutropenia y fiebre condujeron a la necesidad de hospitalizarlos tanto para la administración parenteral de antibióticos como para un estrecho monitoreo de la respuesta. Esta situación también aseguró la rápida implantación de modificaciones terapéuticas, facilidad de investigación, apego al tratamiento y proveyó un grado de tranquilidad del paciente. Sin embargo, el cambiante campo de la oncología médica ha llevado a la existencia de una población con una excelente oportunidad de recuperación a pesar de tener fiebre mientras cursan con neutropenia (por ejemplo, pacientes con cáncer de mama o colon que reciben quimioterapia

adyuvante). Parece excesivo hospitalizar a estos pacientes y conectados a una línea intravenosa durante varios días hasta que sus cuentas de neutrófilos regresen a lo normal. Además de los aspectos de la calidad de vida, existe un riesgo real de colonizarse e infectarse por gérmenes nosocomiales.

La estratificación del riesgo de los pacientes neutropénicos con cáncer fue primero explorada por Talcott y col.³³ en el Instituto de Cáncer Dana-Farber. Mediante un análisis retrospectivo, identificaron las tres principales características de los pacientes que podrían utilizarse para asignar a ciertos pacientes neutropénicos para cuidados intensivos menores. Éstos se dividieron en los que ya estaban hospitalizados (grupo I), los que tenían una importante condición comórbida (incluyendo hipotensión, estado mental alterado, compromiso respiratorio, pobre ingesta oral, sangrado incontrolado asociado con trombocitopenia y una variedad de condiciones consideradas significativas por juicio clínico) (grupo II), y los que tenían cáncer “incontrolado” (definido como falla en alcanzar remisión completa en leucemia y progresión de la enfermedad durante la quimioterapia para tumores sólidos) (grupo III). Se conformó un cuarto grupo de “bajo riesgo” constituido por pacientes sin ninguna de las anteriores características adversas. Este modelo fue subsecuentemente validado en un estudio prospectivo que incluyó a 444 pacientes admitidos al Instituto de Cáncer Dana-Farber o al Hospital General Miriam.³⁴ La población del grupo IV (pacientes previamente externos, sin condiciones comórbidas y cáncer controlado, $n = 104$) sufrió una tasa de complicaciones de sólo 5% (en comparación con 21 a 35% para los grupos de alto riesgo) y no se relacionó con muertes por neutropenia (en comparación con 4 a 25% en los grupos de alto riesgo). Estas complicaciones principales fueron transitorias, asintomáticas o precedidas por varios días de deterioro clínico progresivo. Otros factores examinados, los cuales no se relacionaron con un peor pronóstico estadísticamente significativo, fueron edad mayor de 65 años, diagnóstico de leucemia aguda en remisión, bacteremia, insuficiencia hepática (indicada por bilirrubinemia), o una cuenta absoluta de neutrófilos de 0 en la presentación; sin embargo, el número de observaciones disponibles para el análisis multivariado fue pequeño.

Las opciones terapéuticas para un grupo de “bajo riesgo” diferentes a la hospitalización estándar (hasta la defervescencia y recuperación de neutrófilos) incluyen el regreso a casa (de inmediato o después de un

periodo de observación) y la administración subsecuente de antibióticos parenterales u orales. El grupo Dana-Farber condujo un estudio piloto³⁵ que valoró a 30 pacientes que satisficieron los criterios del grupo IV (y que además eran menores de 65 años de edad), el cual incluyó tratamiento antibiótico parenteral en casa después de un periodo de observación de 48 h. Este enfoque se relacionó con una tasa de readmisión de 30% debido a complicaciones importantes o fiebre persistente. No hubo muertes en esta cohorte, pero el resultado clínico relativamente pobre se ha atribuido a la alta proporción de pacientes con leucemia aguda o con neutropenia prolongada.

Un estudio realizado en Pakistán por Malik y col.³⁶ que incluyó tratamiento con ofloxacina (400 mg administrados vía oral dos veces al día) a pacientes externos de bajo riesgo con malignidades no hematológicas, proporcionó resultados más alentadores. Un total de 83% de estos pacientes fueron tratados exitosamente como pacientes ambulatorios; sin embargo, hubo tres muertes en esta cohorte. Un estudio subsecuente realizado por el mismo grupo³⁷ distribuyó al azar a pacientes para recibir ofloxacina oral administrada a pacientes hospitalizados o externos. Este régimen fue exitoso sin modificación en similares proporciones en los dos grupos (78 y 77%), pero 21% del grupo de los pacientes externos requirió readmisión. Las tasas de mortalidad observadas fueron de 2 y 4%, respectivamente, esta última cifra se consideró excesiva para la población de estudio.

El Hospital Anderson condujo un estudio³⁸ para determinar la efectividad de la combinación parenteral de aztreonam (2 g cuatro veces durante 8 h) y clindamicina (600 mg cuatro veces durante 8 h) comparada con la combinación oral de ciprofloxacina (750 mg cuatro veces durante 8 h) y clindamicina (600 mg cuatro veces durante 8 h), ambas administradas como tratamiento a pacientes externos. Las tasas de respuesta de ambos grupos fueron bastante favorables (95 y 88% respectivamente) y no hubo muertes relacionadas (a pesar de la inclusión de pacientes con infecciones significativas y de mayores de 65 años de edad). Un segundo estudio en pacientes externos del hospital Anderson³⁹ comparó el mismo régimen parenteral (aztreonam y clindamicina) con amoxicilina/clavulanato oral (500 mg cuatro veces durante 8 h). Las respuestas también fueron impresionantes (87 y 90%) con una tasa global de readmisión de sólo 8%.

En conjunto, estos estudios demuestran la posibilidad del tratamiento en casa para grupos selectos de pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre. El trata-

miento intravenoso tiene las ventajas de cumplimiento asegurado, concentraciones séricas predecibles y fácil monitoreo por parte de la enfermera. El uso de antibióticos con vida media sérica prolongada (por ejemplo, vancomicina, ceftriaxona y aminoglucósidos) hace posible la administración una vez al día y proporciona la oportunidad de ahorrar costos adicionales.⁴⁰ Varias formulaciones orales de combinaciones de antibióticos (por ejemplo penicilina semisintética o clindamicina con fluoroquinolona) también pueden proporcionar cobertura adecuada y biodisponibilidad para hacer del tratamiento enteral una alternativa segura. La utilidad futura de tales dependerá del desarrollo de protocolos de estratificación del riesgo que sean tanto predictivos como generalizables. Necesitan incorporarse otras consideraciones menos cuantificables, tales como la proximidad de la casa del paciente a las unidades médicas, la cohabitación, y la confianza en el juicio del paciente, para tomar la decisión final.

Es poco probable que tales programas propicien sustanciales ahorros porque los criterios utilizados para definir una población de "bajo riesgo" se aplicarán a una minoría. La amenaza de demandas de pacientes que desarrollen un resultado adverso también puede actuar como un impedimento para los programas de pacientes externos, ya que los administradores de los hospitales serán reacios a aprobar tales innovaciones en ausencia de fuertes evidencias que demuestren equivalencia terapéutica. Se requieren análisis más profundos en cuanto a costo-efectividad de los programas de pacientes ambulatorios y su impacto en la calidad de vida del paciente, ya que actualmente no existen datos suficientes en relación con ello.⁴¹

USO DE PROFILAXIS ANTIBIÓTICA EN PACIENTES CON CÁNCER

Se ha intentado la prevención de infecciones en pacientes con cáncer mediante técnicas como el aislamiento y la "descontaminación intestinal". Se cree que la mayor parte de las infecciones en pacientes neutropénicos son producto de organismos que colonizan la piel, las membranas mucosas y el tracto gastrointestinal. Los objetivos principales de la profilaxis son reducir la mortalidad asociada a infección, así como la frecuencia de los episodios de neutropenia febril (y por lo tanto reducir la necesidad de tratamiento empírico). Los primeros acercamientos incluyeron el uso de antibióticos orales "no absorbibles" (por ejemplo vancomicina, polimixina, aminoglucósidos) o trimetoprim-sulfametoxazol (co-

trimoxazol). Estos tratamientos, aunque efectivos en la reducción de la frecuencia de infecciones, no fueron bien tolerados. El uso de co-trimoxazol se relacionó con una alta incidencia de rash alérgico y también tuvo un leve efecto mielosupresor. Con la introducción de las quinolonas se renovó el interés en la profilaxis, las cuales tuvieron excelente biodisponibilidad y razonablemente buena cobertura de algunos organismos gramnegativos y de la mayor parte de los grampositivos.

Actualmente existe una abundante literatura sobre el uso de quinolonas en la profilaxis de infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer. De manera predominante los estudios han incluido a pacientes con malignidades hematológicas, ya que tienden a tener el mayor riesgo de infección. Las conclusiones relacionadas con esta literatura han sido proporcionadas por dos metanálisis.^{42,43} La primera es que las fluoroquinolonas son superiores al placebo en relación con la reducción de morbilidad febril y la frecuencia de infecciones por organismos gramnegativos.⁴³ Sin embargo, esto no influyó en la mortalidad relacionada con la infección. No hubo efecto en el número de infecciones por grampositivos o fúngicas entre los grupos tratados y no tratados, pero el número de efectos colaterales (principalmente rash y elevación de transaminasas hepáticas) con frecuencia fue dos veces mayor en el grupo que recibió profilaxis. Un metanálisis de estudios^{42,43} que compararon una quinolona con otros regímenes profilácticos (antibióticos no absorbibles o co-trimoxazol) indica que las quinolonas son más efectivas en la reducción de la frecuencia de infecciones por organismos gramnegativos, pero esto no mostró beneficio en la morbilidad por fiebre ni en la mortalidad. La adición de un segundo antibiótico con buena cobertura contra organismos grampositivos a un régimen de quinolonas reduce la incidencia de infecciones documentadas por estos gérmenes, pero, de igual manera, no tiene efecto en la morbilidad ni en la mortalidad.^{42,43} Por lo tanto, parece que la profilaxis antibiótica de rutina puede prevenir episodios febriles, pero no tiene un mayor efecto en el resultado de la enfermedad en la mayor parte de los casos.

Una inquietud común para el uso rutinario de profilaxis antibiótica es la posible emergencia de organismos resistentes. Esto parece ser más que un riesgo "teórico" en el caso de las quinolonas, ya que varios reportes de centros europeos han documentado un reciente incremento de la incidencia de aislamientos resistentes a las quinolonas de pacientes con cáncer.⁴⁴⁻⁴⁶ Debido a la posibilidad real del desarrollo de

cepas resistentes y el beneficio clínico marginal, el uso rutinario de profilaxis antibiótica no es aprobado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.^{1"} Sin embargo, este grupo está seguro de que los pacientes de alto riesgo (quienes se espera que experimenten neutropenia prolongada) probablemente se beneficiarán con la administración de una fluoroquinolona.

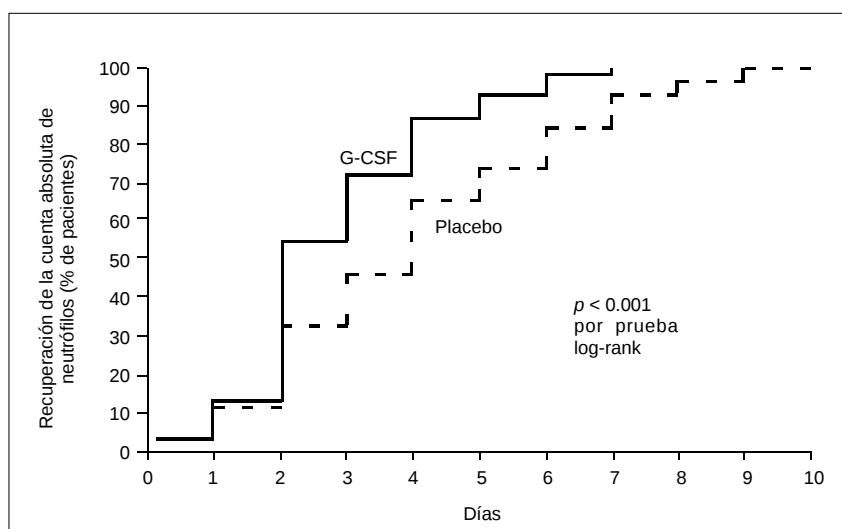
También se ha abordado el tema de la profilaxis antifúngica de rutina y se ha vuelto tema de metanálisis.^{47,48} Los 'azoles' redujeron el riesgo absoluto de infecciones fúngicas superficiales e invasoras, así como la mortalidad relacionada con éstas, pero no mejoraron la mortalidad global en comparación con el placebo (o no tratamiento). Se encontraron resultados similares con la administración de anfotericina B intravenosa. Por lo tanto, las conclusiones son similares a aquellas para regímenes antibacterianos, y el uso rutinario de profilaxis antifúngica no es avalado ni recomendado.^{1"}

USO DE FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL

La introducción de factores de crecimiento hematopoético recombinante en el tratamiento de pacientes con cáncer se relacionó con un gran optimismo, ya que se esperó que representaran un tratamiento efectivo y relativamente no tóxico para la neutropenia. Los dos más importantes son el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos granulocitos (GM-CSF). En dosis fisiológicas (o suprafisiológicas) estos agentes tienen un gran número de efectos en la proliferación y función de los granulocitos (cuadro 2). Debido a la naturaleza altamente específica de estos factores, los efectos colaterales, a excepción del dolor en el hueso medular y las reacciones en el sitio de inyección, son poco comunes.⁵⁰ Desafortunadamente, la extensa experiencia ganada en los pacientes con cáncer ha sido, de alguna manera, decepcionante en relación con su uso en episodios neutropénicos. Los factores de crecimiento aceleran la recuperación de las cuentas de neutrófilos (figura 1), pero la mayor parte de los estudios indican que su efecto no reduce la duración de la hospitalización para neutropenia febril ni ha impactado en la mortalidad.⁵⁰ Asimismo, un reciente ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo⁵¹ que estudió el uso profiláctico de G-CSF en pacientes afebriles con neutropenia inducida por quimioterapia no demostró ningún efecto benéfico en la tasa de hospitalización, duración de la admisión, de la administración de anti-

Cuadro 2. Efectos de los factores de crecimiento hematopoyético en los leucocitos (de Offner⁴⁷)

<i>Factor de crecimiento</i>	<i>Efecto</i>	<i>Referencia</i>
G-CSF	Incrementa la producción de neutrófilos Reduce el tiempo para alcanzar la circulación de granulocitos de reciente producción Estimula la fagocitosis de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Candida albicans in vitro</i> Incrementa el receptor del complemento C3b Mejora la afinidad de la molécula de adhesión del leucocito LAMI Aumenta la respuesta respiratoria en granulocitos Estimula la producción de mRNA de mieloperoxidasa y elastasa en los granulocitos Estimula la quimiotaxis Incrementa la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos	Lord y col. (1992) ⁸ Gabrilove y col. (1988) ¹⁰ Durhsen y col. (1988) ¹¹ Fleischmann y col. (1986) ¹³ Yuo y col. (1989) ¹⁵ Griffin y col. (1990) ¹⁶ Yuo y col. (1989) ¹⁵ Fukunada y col. (1993) ²² Nathon (1989) ¹⁹ Ohsaka y col. (1989) ²⁰ Fabian y col. (1987) ²¹ Lord y col. (1989) ⁹
GM-CSF	Incrementa la producción de neutrófilos Prolonga la vida media de los granulocitos Produce eosinofilia y monocitosis Estimula la fagocitosis de <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Candida albicans in vitro</i> Reduce el complemento C3b <i>in vitro</i> Aumenta la respuesta respiratoria en granulocitos Induce la pérdida de expresión de LAMI, pero incrementa su afinidad Disminuye la migración accidental de granulocitos Estimula la fagocitosis de macrófagos	Roilides y col. (1991) ¹⁴ Myrvan Høgasen y col. (1993) ¹⁸ Fabian y col. (1987) ²¹ Spertini y col. (1991) ¹⁷ Arnaut y col. (1986) ²³ Addison y col. (1989) ²⁵ Heidenreich y col. (1989) ²⁶


Figura 1. Efecto del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) en la recuperación de la cuenta de neutrófilos en pacientes después de quimioterapia (de Hartmann y col.⁵¹)

bióticos parenterales, o la incidencia de episodios de cultivos positivos. El estudio incluyó a pacientes que recibían quimioterapia estándar para tumores sólidos comunes y linfomas, que desarrollaron una cuenta absoluta de neutrófilos de menos de $0.5 \times 10^9/L$ y, por lo tanto, la duración de la neutropenia en esta población no fue prolongada (con un tiempo medio de recuperación de cinco días en el grupo que recibió placebo).

La literatura disponible ha sido revisada por un panel de expertos reunido por la Sociedad Americana de Oncología Clínica y las recomendaciones se publicaron en 1994⁵² y se revisaron en 1996.⁵⁰ El reporte concluye que existe evidencia para el uso profiláctico de factores de crecimiento en pacientes tratados con regímenes de quimioterapia asociados

con una incidencia de neutropenia febril de al menos 40%. Otras indicaciones incluyeron pacientes con reservas agotadas de médula ósea (a causa de enfermedad o tratamiento previo), aquellos con una historia previa de neutropenia febril en el mismo régimen, y los sometidos a trasplante de médula ósea. Se informó que los factores de crecimiento proporcionaron pocos beneficios como adyuvantes de rutina de antibióticos en el tratamiento de infecciones neutropénicas, pero puede beneficiar a los pacientes de 'alto riesgo' (aquellos con neumonía, hipotensión, disfunción multiorgánica e infecciones fúngicas invasoras). A pesar de estos lineamientos, un estudio conducido por la Sociedad Americana de Oncólogos Clínicos y publicado en 1996 indicó que muchos encuestados utilizaron factores de crecimiento rutinariamente como profilaxis en pacientes que reciben regímenes asociados con una baja incidencia de neutropenia febril ($< 10\%$), y que la mayoría los usó como adyuvante en el tratamiento de neutropenia febril no complicada.⁵³ Aunque el uso de factores de crecimiento más allá de estas recomendaciones puede beneficiar a ciertos pacientes sin agregar toxicidad significativa, esta práctica dependerá del costo-efectividad.⁵⁴

CONCLUSIÓN

La neutropenia febril continúa siendo una complicación frecuente de la quimioterapia. Las estrategias actuales de manejo han reducido significativamente la mortalidad asociada con esta afección, pero el tratamiento es costoso y afecta de manera adversa la calidad de vida del paciente. La monoterapia con agentes tales como ceftazidima o meropenem es una alternativa razonable y segura del tratamiento empírico con dos o más antibióticos y simplifica los cuidados. El tratamiento en casa (con antibióticos orales o intravenosos) se intenta para mejorar la calidad de vida del paciente, pero aún está en fase de desarrollo. Se necesitan introducir y validar esquemas de estratificación de riesgo para identificar a los pacientes idóneos para este enfoque y establecer programas de vigilancia en la mayor parte de los centros que atienden a pacientes con cáncer. Se ha demostrado que la profilaxis antibiótica reduce la incidencia de fiebre durante los episodios neutropénicos, pero sólo debe prescribirse a los pacientes de alto riesgo, ya que su uso rutinario sin duda conducirá a la emergencia de organismos resistentes. La introducción de factores de crecimiento hematopoyético ha resultado en varias aplicaciones clínicas en los

pacientes con cáncer, pero el uso rutinario en la prevención y tratamiento de neutropenia febril proporciona beneficios marginales y no parece ser costo-efectivo.

El cuidado de pacientes con cáncer debe responder a los nuevos tratamientos antineoplásicos y, por lo tanto, la investigación vinculada con el manejo de infecciones durante la neutropenia inducida por quimioterapia continuará activa. Ahora que se han abordado los temas relacionados con las altas tasas de mortalidad, la investigación futura se enfocará más al bienestar del paciente, la conveniencia y la disminución de los costos.

REFERENCIAS

1. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.
Estos lineamientos fueron compilados por un grupo de expertos representantes de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, y proporcionan claras recomendaciones para el uso de antimicrobianos en pacientes con neutropenia febril. Se valora la calidad de la evidencia utilizada para estas recomendaciones y la lista de referencias es una excelente fuente de información.
2. Beck WS. Leukocytes I. Physiology. In: Hematology, 5th ed. Beck WS (editor): Cambridge, MA: The Massachusetts Institute of Technology; 1991:339-57.
3. Browder AA, Hoff JA, Perterdorf RG. The significance of fever in neoplastic disease. *Ann Intern Med* 1969;55:932-42.
4. Klastersky J, Weerts D, Hensgens C. Fever of unexplained origin in patients with cancer. *Eur J Cancer* 1973;9:649-56.
5. Pizzo PA, Robichaud JK, Wesley R, Commers JR. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982;61:153-56.
6. Boyer MJ, McGeer A, Feld R. Recent advances in the management of infections in cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 1993;15:175-90.
7. Chanock SJ, Pizzo PA. Fever in the neutropenic host. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:777-96.
8. Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia. Evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl.2): S256-65.
9. Savarese DM, Chung-cheng H, Stewart FM. Clinical impact of chemotherapy dose escalation in patients with hematological malignancies and solid tumors. *J Clin Oncol* 1997;15:2981-95.
10. Herzig RH, Herzig GP, Graw RG, Bull MI, Ray KK. Successful granulocyte transfusion therapy for Gram-negative septicemia. *N Engl J Med* 1977;296:701-5.
11. Alavi JB, Root RK, Djerassi I, Evans AE, Gluckman SJ, MacGregor R, et al. A randomized clinical trial of granulocyte transfusions for infection in acute leukemia. *N Engl J Med* 1997;296:706-11.
12. Vogler WR, Winton EF. A controlled study of the efficacy of

- granulocyte transfusions in patients with neutropenia. *Am J Med* 1977;63:548-55.
13. Winston DJ, Winston GH, Gale RP. Therapeutic granulocyte transfusions for documented infections. *Ann Intern Med* 1982;97:509-15.
 14. Weeks JC, Tierney MR, Weinstein MC. Cost effectiveness of prophylactic intravenous immune globulin in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1991;325:81-6.
 15. Dwyer JM. Manipulating the immune system with immune globulin. *N Engl J Med* 1992;326:107-16.
 16. Schimpff S. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986;80(Suppl. 5C):13-20.
 17. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamycin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971;284:1061-5.
 18. Pizzo PA, Ladisch S, Simon RM, Gill F, Levine AS. Increasing incidence of Gram-positive sepsis in cancer patients. *Med Ped Oncol* 1978;5:241-5.
 19. Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, Wiernik PH. *Staphylococcus epidermidis*: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1982;97:503-8.
 20. Mueller BU, Skelton J, Callender DP, Marshall D, Gress J, Longo D, *et al.* A prospective randomized trial comparing the infectious and non-infectious complications of an externalized catheter versus a subcutaneously implanted device in cancer patients. *J Clin Oncol* 1992;10:1943-8.
 21. Philpott-Howard J. Management of infection in neutropenic patients. *Curr Opin Infect Dis* 1997;10:255-61.
 21. Este artículo revisa el espectro de los patógenos actualmente aislados de pacientes neutropénicos y discute los patrones en desarrollo de resistencia a los agentes antimicrobianos.
 22. Phillips P. The use of azoles for treatment of fungal infections in cancer patients. *Curr Oncol* 1997;4(Suppl. 2):S16-S20.
 23. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induce neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-32.
 24. Hughes WT, Armstrong D, Bodey Gp, Feld R, Mandell GL, Meyers JD, *et al.* Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990;161:281-396.
 25. Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KV, Bodey GP. Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia. Observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997;25:247-59.
 25. Este análisis retrospectivo de los resultados de tratamiento en pacientes neutropénicos con cáncer en un solo centro identificó varios determinantes que pueden utilizarse como indicadores pronósticos.
 26. Klastersky J, Zinner SH. Synergistic combinations of antibiotics in Gram-negative bacillary infections. *Rev Infect Dis* 1982;4:294-301.
 27. Sanders JW, Powe NR, Moore RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients. A meta-analysis. *J Infect Dis* 1991;164:907-16.
 28. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. *Ann Intern Med* 1994;120:834-44.
 29. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Hathorn J, *et al.* Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients. A randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:165-76.
 30. Shah PM, Heller A, Fuhr GH, Walther R, Halir S, Schaumann R, *et al.* Empirical monotherapy with meropenem versus imipenem/cilastatin for febrile episodes in neutropenic patients. *Infection* 1996;24:480-4.
 31. Yamamura D, Gucaip R, Carisle P, Cimino M, Roberts J, Rotstein C. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamycin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1704-8.
 32. Calandra T, Zinner SH, Viscoli C, de Bock R, Gaya H, Meunier, *et al.* Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993;119:584-93.
 33. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. *Arch Intern Med* 1988;148:2561-8.
 34. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia. A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992;10:316-22.
 35. Talcott JA, Whalen A, Clark J, Rieker PP, Finberg R. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia. A pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994;12:107-14.
 36. Malik IA, Khan WA, Aziz Z, Karim M. Self-administered antibiotic therapy for chemo-therapy induced, low-risk, febrile neutropenia in patients with nonhematological neoplasms. *Clin Infect Dis* 1994;19:522-7.
 37. Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan A. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia. Results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995;98:224-31.
 38. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin, Loewy J, Escalante E, Manzullo E, *et al.* Outpatient treatment of febrile neutropenia in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993;71:3840-6.
 39. Rolston KV, Rubenstein EB, Elting L, Escalante C, Mazullo E. Ambulatory management of febrile episodes in low-risk neutropenic patients [Abstract 2235]. Programs and Abstracts of the 35th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; San Francisco, CA; Washington, DC; American Society of Microbiology; 1995:33.
 40. Tanner DJ. Cost containment of reconstituted parental antibiotics. Personnel and supply costs associated with preparation, dispensing and administration. *Rev Infect Dis* 1984;6:S924-37.
 41. Kibbler CC, Prentice HG. Which febrile neutropenic patients are suitable for outpatient management? *Curr Opin Infect Dis* 1997;10:251-4.
 42. Cruciani M, Rampazzo R, Malena, Lazzarini L, Todeschini, Messori A, Concia E. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients. A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996;23:795-805.
 43. Rotstein C, Mandell LA, Goldberg N. Fluoroquinolone prophylaxis for profoundly neutropenic cancer patients. A meta-analysis. *Curr Oncol* 1997;4(suppl. 2):S2-7.
 - Este metanálisis revisa los datos disponibles en el uso rutina-

- rio de fluoroquinolonas en la prevención de infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer y ayuda a clarificar este controvertido tema.
44. Cometta A, Calandra T, Bille J, Glauser MP. *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 1994;330:1241-2.
 45. Carratala J, Fernandez Sevilla A, Tubau F, Callis M, Gudiol R. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995;20:557-60.
 46. Ball P. Is resistant *Escherichia coli* bacteremia an inevitable outcome for neutropenic patients receiving a fluoroquinolone as prophylaxis? [Editorial response]. *Clin Infect Dis* 1995;20:561-3.
 47. Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia. *BMJ* 1997;314:1238-44.
 48. Bow EJ. A review of the prophylactic efficacy of azole-based antifungal agents in neutropenic cancer patients receiving intensive chemotherapy. *Curr Opin* 1997;4:S11-5.
 49. Offner F. Hematopoietic growth factors in cancer patients with invasive fungal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:56-63.
 50. ASCO Committee. American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors. Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994;12:2471-508.
 51. Hartmann LC, Tschetter LK, Mabermann TM, Ebbert LP, Johnson SP, Maillard JA, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced febrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997;336:1776-80.
 52. ASCO Committee. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors. Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996;14:1957-60.
 53. Bennett CL, Smith TJ, Weeks JC, Bredt AB, Feinglass J, Fetting JH, et al. Use of hematopoietic colony-stimulating factors. The American Society of Clinical Oncology Survey. *J Clin Oncol* 1996;14:2511-20.
 54. Lyman GH, Lyman CG, Sanderson RA, Balducci L. Decision analysis of hematopoietic growth factor use in patients receiving cancer chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:488-93.

La roxitromicina reduce el riesgo de nuevos eventos en la cardiopatía isquémica

GURFINKEL E, BOZOVICH G, DAROCA A, BECK E, MAUTNER B, PARA EL GRUPO DE ESTUDIO ROXIS.
 RANDOMISED TRIAL OF ROXITHROMYCIN IN NON-Q-WAVE CORONARY SYNDROMES:
 ROXIS PILOT STUDY. *LANCET* 1997; AUG 9; 350:404-7.
 TRADUCIDO DE *ACP JOURNAL CLUB* MARCH/APRIL 1998:35.

Objetivo: evaluar la efectividad de la roxitromicina en la reducción de angina recurrente grave, infarto agudo del miocardio (IM) y muerte a causa de isquemia cardiaca en pacientes con angina inestable o IM sin onda Q. **Diseño:** estudio piloto controlado con placebo doble ciego aleatorizado con seguimiento a 31 días. **Lugar:** ocho unidades de cuidados coronarios en Argentina. **Pacientes:** doscientos dos pacientes mayores de 21 años de edad, con un episodio de angina en reposo durante ≥ 10 minutos en las 48 h precedentes; evidencia electrocardiográfica de cardiopatía isquémica; elevación de enzimas cardiacas, historia de IM, de angioplastia coronaria transluminal percutánea, o de cirugía con puente arterial coronario; e historia de angiografía coronaria que mostrara $\geq 70\%$ de estrechamiento de la luz de una arteria coronaria. Los criterios de exclusión fueron IM con onda Q en evolución, bloqueo de rama

izquierda, insuficiencia hepática o renal, insuficiencia cardiaca congestiva o contraindicaciones para el tratamiento con macrólidos. **Intervención:** los pacientes se asignaron para recibir roxitromicina oral, 150 mg ($n = 102$) dos veces al día durante 30 días, o placebo ($n = 100$). A la admisión, todos los pacientes recibieron aspirina 100 a 325 mg/d, nitroglicerina intravenosa y heparina no fraccionada durante ≥ 72 h y ≤ 8 días; se utilizaron β -bloqueadores o bloqueadores de los canales de calcio en caso necesario. **Principales desenlaces:** angina recurrente grave, infarto agudo del miocardio, muerte a causa de isquemia cardiaca y eventos combinados (doble evento de angina más IM y triple evento de angina más IM más muerte). **Principales resultados:** el análisis de "intención a tratar" no encontró diferencias entre grupos para angina (p ajustada = 0.83), IM (p ajustada = 0.73), muerte (p ajustada = 0.73), el

doble evento de angina más IM (p ajustada = 0.12), o el triple evento de angina más IM más muerte (p ajustada = 0.06). El análisis "de eficacia" en 186 pacientes que completaron el mínimo periodo de tratamiento de 72 h y que se les hizo seguimiento durante 31 días mostró que los pacientes que recibieron roxitromicina tuvieron menor frecuencia de eventos combinados (angina más IM más muerte) que los pacientes que recibieron placebo (1 vs 10%, p ajustada = 0.04), pero no difirieron en cuanto a angina (P ajustada = 0.63), IM (p ajustada = 0.9), muerte (p ajustada = 0.9) o dos eventos –angina más IM– (p ajustada = 0.24). **Conclusión:** en este estudio piloto, los pacientes que recibieron roxitromicina después de angina inestable o infarto al miocardio sin onda Q se beneficiaron en 1 de 10 eventos de desenlaces cardíacos individuales y combinados.

COMENTARIO

El estudio de Gurfinkel y col. se basa en la interesante hipótesis de que la infección por *Chlamydia pneumoniae* puede provocar episodios coronarios agudos. Evidencias de patología y epidemiología¹ sugieren que *C. pneumoniae* pudiera estar involucrada en el crecimiento de placas ateroscleróticas,² además de ser un factor de riesgo para episodios coronarios subsecuentes.³ Sin embargo, aún está por demostrarse la asociación causal entre *C. pneumoniae* y la enfermedad cardíaca coronaria.

Gupta y col.⁴ proporcionaron evidencia preliminar de que el tratamiento antibiótico de *C. pneumoniae* puede alterar el curso clínico de los pacientes con IM. El estudio de Gurfinkel y col. aporta información que sustenta lo anterior. Los autores claramente definen el

ensayo como un estudio piloto y calculan que, de acuerdo con la hipótesis, se necesitarían 3,946 pacientes con síndromes coronarios agudos para tener una muestra de tamaño suficiente para mostrar una diferencia en eventos clínicos entre pacientes tratados con roxitromicina y los tratados con placebo. En su lugar reclutaron 202 pacientes. El número total de eventos observados, como se definió en el protocolo de estudio, fue de 10. La diferencia en su incidencia entre los dos grupos es marginalmente significativa, y pudo haber ocurrido por azar.

Por lo tanto, la solidez de estos hallazgos es, en todo caso, muy baja. Es necesario realizar estudios futuros a gran escala y hasta entonces la antibioticoterapia para la enfermedad coronaria deberá permanecer confinada a los ámbitos de investigación.

Jean-Pierre Boissel, MD

*Hopital Neuro-Cardiologique
Lyon, Francia*

REFERENCIAS

1. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997;350:430-6.
2. Kuo CC, Shor A, Campbell LA, et al. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J Infect Dis* 1993;167:841-9.
3. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki heart study. *Ann Intern Med* 1992;116:273-8.
4. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, et al. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infection. *Circulation* 1997;96:404-7.

La evaluación clínica es inexacta para el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad

METLAY JP, KAPOOR WN, FINE MJ. DOES THIS PATIENT HAVE COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA? DIAGNOSING PNEUMONIA BY HISTORY AND PHYSICAL EXAMINATION. *JAMA* 1997;278:1440-5.

TRADUCIDO DE ACP JOURNAL CLUB, MAY/JUNE 1998:72.

Objetivo: determinar la precisión de los hallazgos basados en la historia clínica y en la exploración física (sin radiografía de tórax) para el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad. **Fuentes de los datos:** se

identificaron estudios en idioma inglés mediante el MEDLINE (de 1966 a octubre de 1995) con las palabras clave: exploración física; registro de la historia clínica; competencia profesional; sensibilidad y especi-

ficidad; reproducibilidad de los resultados; variación del observador; pruebas de diagnóstico, rutina; técnicas de apoyo de decisiones; y neumonía. También se revisó la bibliografía de los artículos. **Selección de los estudios:** se seleccionaron los estudios que valoraban la exactitud o precisión del registro de la historia clínica o del examen físico para el diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad. Se excluyeron los estudios de pacientes menores de 16 años de edad, que tuvieran inmunosupresión conocida o infecciones nosocomiales o si los estudios eran series de casos (menores de 10 pacientes) o artículos de revisión con datos no originales. **Obtención de los datos:** sólo los estudios valorados como de alta calidad metodológica (evidencia de nivel I) se incluyeron en los análisis principales (por ejemplo, estudios prospectivos con comparaciones ciegas independientes de los hallazgos clínicos con un estándar de oro, en más de 50 pacientes consecutivos con sospecha de neumonía adquirida en la comunidad; o estudios con 2 o más evaluadores ciegos independientes de signos o síntomas en pacientes con sospecha de neumonía adquirida en la comunidad). Se calcularon los índices de verosimilitud para la presencia de la enfermedad cuando el hallazgo era positivo (IV+) o si el hallazgo era negativo (IV -). **Principales resultados:** se incluyeron cuatro estudios en los análisis principales. Los cuatro se llevaron a cabo en servicios de urgencias, pero variaron en los criterios de selección de los pacientes. No se identificó ningún aspecto individual de la historia o el examen físico cuya presencia o ausencia eliminara de manera consistente (en todos los estudios) la necesidad de realizar radiografía de tórax. El asma (IV+ 0.10, IV - 3.8) y la demencia (IV 3.4) fueron los componentes de la historia más predictores, en un estudio. La ausencia de anomalías en los signos vitales (menos 30 respiraciones/min, frecuencia cardíaca menos de 100 latidos/min, y temperatura menor a 37.8°C) tuvo un IV - de 0.18 en un estudio. La ausencia de crepitantes tuvo un IV- de 0.62. Se probaron cuatro reglas de decisión clínica independientemente en un estudio prospectivo y se compararon con el juicio clínico en la predicción de los resultados de la radiografía de tórax. El juicio del médico tuvo el mejor IV - (0.25), y una regla basada en tener al menos un dato anormal en los signos vitales tuvo el mejor IV + (2.6). **Conclusión:** la presencia o ausencia de signos y síntomas, individuales y combinados, en la historia clínica o en la exploración física (sin radiografía de tórax) no son confiables para el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad.

COMENTARIO

Metlay y col. encontraron pocos datos de la valoración clínica que resultaran confiables en el diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad. Ellos usaron criterios de inclusión y exclusión adecuados y encontraron 52 estudios; sólo cuatro de ellos tenían evidencia de nivel I, y todos tuvieron lugar en departamentos de urgencias.

Los resultados de la revisión son inquietantes para quien tenga gran fe en la exactitud de la valoración clínica: ninguna parte de la historia clínica contribuyó mucho a la precisión diagnóstica de la valoración, con la excepción, en un estudio, de la historia de asma (IV + 0.10) o de demencia (IV+ 3.4). Estos IVs se comparan de manera desfavorable con el de la angina típica, la que tiene IVs de aproximadamente 100.¹ El examen físico fue un poco más útil: la ausencia de cualquier anomalía en la temperatura, el pulso o la frecuencia respiratoria del paciente reduce las probabilidades de neumonía a una quinta parte, de las posibilidades antes de la exploración. Algunos signos torácicos tuvieron IVs razonables, pero fueron poco comunes y tuvieron escasa reproducibilidad.

Esta revisión proporciona a los médicos valiosa información acerca de lo que puede o no contribuir al diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad, pero su mensaje principal es para los investigadores clínicos. Necesitamos evidencia de alta calidad acerca del papel de la valoración clínica, especialmente en un amplio espectro de lugares. Las futuras nuevas preguntas de investigación deben dirigirse a la utilidad de la evaluación clínica en términos de resultados en la salud. Por último, la evaluación de la toma de decisiones en los servicios de salud demanda datos de alta calidad acerca del costo relativo y de la real utilidad de las estrategias diagnósticas.²

Michael J. Hensley, MBBS, PhD

David Arnold, MBBS

*Newcastle University Medical School
Newcastle, New South Wales, Australia*

REFERENCIAS

1. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. Clinical epidemiology: A basic science for clinical medicine. 2nd ed. Boston: Little Brown, 1991.
2. Muir Gray JA. Evidence-based healthcare. New York: Churchill Livingstone, 1997.

La erradicación del *Helicobacter pylori* antes del tratamiento con antiinflamatorios no esteroides previene el desarrollo de úlceras

CHAN FK, SUNG JJ, CHUNG SC, ET AL. RANDOMISED TRIAL OF ERADICATION OF *HELICOBACTER PYLORI* BEFORE NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUG THERAPY TO PREVENT PEPTIC ULCERS. LANCET 1997;350:975-9. TRADUCIDO DE ACP JOURNAL CLUB MARCH/APRIL 1998:44.

Objetivo: determinar si la erradicación del *Helicobacter pylori* antes de iniciar tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) previene el desarrollo de úlceras pépticas inducidas por éstos. **Diseño:** estudio controlado aleatorizado. **Lugar:** dos clínicas de pacientes ambulatorios en Hong Kong. **Pacientes:** se evaluaron 202 adultos con alteraciones músculo-esqueléticas que necesitaban AINEs. Los criterios de exclusión fueron edad menor de 18 años, exposición previa a AINEs, incluyendo aspirina, durante más de un mes; uso de AINEs, fármacos antiúlceras, esteroides, anticoagulantes, o agentes citotóxicos en las ocho semanas previas; estar bajo tratamiento contra *Helicobacter*; historia de úlcera péptica o cirugía gástrica, o insuficiencia renal. Cien pacientes con diagnóstico confirmado de infección por *H. pylori* entraron al estudio, 92 lo completaron (media de edad > 60 años, 72% eran hombres). **Intervención:** cincuenta pacientes fueron asignados a recibir tratamiento triple (subcitratato de bismuto, 120 mg; tetraciclina, 500 mg y metronidazol, 400 mg; cada uno cuatro veces al día) durante una semana antes de recibir naproxeno, 250 mg tres veces al día durante ocho semanas. Cincuenta pacientes recibieron naproxeno solo durante ocho semanas. **Principales desenlaces medidos:** la tasa acumulativa de úlceras gástricas y duodenales demostradas mediante

endoscopia ≥ 5 mm de diámetro. El estado de *Helicobacter pylori* se confirmó mediante endoscopia de seguimiento. **Principales resultados:** al final del estudio, a todos los pacientes del grupo de naproxeno solo y a 11% de los pacientes sometidos a tratamiento triple se les confirmó infección por *H. pylori*. El análisis de "intención a tratar" mostró que los pacientes que recibieron pretratamiento con terapia triple para erradicar la infección por *H. pylori* tuvieron menor número de úlceras que los pacientes que no recibieron pretratamiento ($p = 0.01$) (cuadro). El análisis por protocolo (o análisis de "eficacia") mostró resultados similares para las úlceras totales ($p = 0.007$). Ambos tipos de análisis tampoco mostraron diferencias entre los grupos para úlceras sintomáticas ($p = 0.1$ para ambos). **Conclusión:** la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* antes de iniciar el tratamiento con naproxeno, un fármaco antiinflamatorio no esteroide, redujo el desarrollo de las úlceras inducidas por el fármaco.

COMENTARIO

El hecho de que la infección por *H. pylori* incrementa el riesgo de desarrollar úlceras inducidas por AINEs, así como sus complicaciones, es un tema sumamente controvertido puesto que los estudios transversales y de

Úlceras totales con tratamiento triple más naproxeno vs naproxeno solo

Tipo de análisis	Tratamiento triple frecuencia	Naproxeno solo frecuencia	Reducción relativa del riesgo (IC 95%)	Reducción absoluta del riesgo	Número necesario a tratar (IC)
Intención de tratar	7%	26%	74% (21 a 92)	19%	6 (3 a 24)
Por protocolo	5%	28%	81% (32 a 95)	23%	5 (3 a 14)

IC = intervalo de confianza

cohorte han mostrado resultados contradictorios.^{1,2} Chan y col. reportan el primer estudio aleatorizado para investigar si la erradicación de *H. pylori* con tratamiento triple antes de indicar los AINEs reduce el riesgo subsecuente de desarrollar úlceras crónicas. Los resultados muestran de manera convincente que la curación de la infección es protectora.

Es de notar que a un paciente (2.5%), a pesar de que se logró erradicarle exitosamente *H. pylori*, desarrolló una úlcera, mientras que 12 pacientes (26%) que permanecieron infectados la presentaron. La tasa de úlceras sintomáticas no aumentó en los pacientes infectados, pero esto puede explicarse por el tamaño de la muestra relativamente pequeño.

Los resultados de este estudio no pueden aplicarse a los pacientes que toman AINEs durante largos periodos o a quienes han usado AINEs en el pasado, porque estos pacientes no se evaluaron. Los resultados también necesitan confirmarse mediante estudios que valoren el tratamiento triple que no sea a base de bismuto porque éste puede tener efectos citoprotectores. Presumiblemente, la curación de la infección por *H. pylori* reducirá las complicaciones de la úlcera a largo plazo en los pacientes que reciben AINEs, pero esto aún no se ha establecido.

La prescripción simultánea de potentes supresores de ácido³ o de misoprostol⁴ o la curación de la infección por *H. pylori* proporcionan similares grados de protección contra el desarrollo de úlceras en personas que reciben AINEs, al menos a corto plazo. Sin embargo, antes de que puedan recomendarse ampliamente los cambios en el manejo para pacientes que inician tratamiento con AINEs, necesita demostrarse que, a la larga, diagnosticar y tratar a personas con infección por *H. pylori* es costo-efectivo.

Nicholas J. Talley, MD, PhD
Guy D. Eslick, BappSc, Grad Dip Epi
(Clin Epi)
University of Sydney
Sydney, New South Wales, Australia

REFERENCIAS

1. Loeb DS, Talley NJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, Zinsmeister AR. Gastroenterology 1992;102:1899-905.
2. Taha AS, Sturrock RD, Russell RI. Gut 1995;36:334-6.
3. Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al. N Engl J Med 1996; 334:1435-9.
4. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al. Ann Intern Med 1995;123:241-9.

El factor estimulante de colonias de granulocitos acelera la curación de la infección del pie diabético

GOUGH A, CLAPPERTON M, ROLANDO N, ET AL. RANDOMISED PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF GRANULOCYTE-COLONY STIMULATING FACTOR IN DIABETIC FOOT INFECTION. LANCET 1997;350:855-9.
TRADUCIDO DE ACP JOURNAL CLUB MARCH/APRIL 1998:32.

Objetivo: determinar si el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es un tratamiento adyuvante efectivo para las infecciones graves del pie diabético. **Diseño:** estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, con duración de siete días. **Lugar:** una clínica de pie diabético y un hospital asociado, en el Reino Unido. **Pacientes:** se estudiaron 40 pacientes mayores de 18 años de edad (la media de edad fue de 66 años, 73% fueron hombres y 83% blancos) con diabetes e infecciones graves del pie. Las infecciones se definieron como celulitis extensa (infecciones diseminadas

agudas de la piel con afectación de los tejidos subcutáneos clínicamente caracterizadas por eritema > 2 cm de diámetro, además de secreción purulenta). Los criterios de exclusión fueron una cuenta absoluta de neutrófilos < 1.0 o > 50 × 10⁹/L, historia de enfermedades malignas, infección por el HIV, insuficiencia renal, enfermedad hepática, previo trasplante de órgano, tratamiento inmunosupresor, tratamiento con corticosteroides, embarazo, lactancia, insuficiencia multiorgánica secundaria a septicemia, o isquemia grave de la pierna. **Intervención:** todos los pacientes reci-

Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) vs placebo

Resultados al día 7	G-CSF Frecuencia	Placebo Frecuencia	Incremento relativo del beneficio (IC 95%)	Incremento absoluto del beneficio	Número necesario a tratar (IC)
Resolución de la celulitis	55%	20%	175% (14 a 126)	35%	3 (2 a 20)

IC = intervalo de confianza

bieron antibióticos hasta que la celulitis y la secreción se resolvieron. Veinte pacientes recibieron G-CSF subcutáneo durante siete días (5 mg/kg de peso corporal diariamente con menores dosis subsecuentes con base en el incremento de las cuentas absolutas de neutrófilos); 20 pacientes recibieron placebo. El seguimiento fue al 100%. **Principales desenlaces medidos:** los requerimientos de antibióticos, el tiempo de resolución de la infección y el alta hospitalaria. Se necesitaron resultados secundarios para cirugía, tiempo de eliminación de patógenos de la herida y generación de superóxido de neutrófilos. **Principales resultados:** los pacientes del grupo G-CSF tuvieron mejores resultados que los del grupo placebo en los principales aspectos: el número de pacientes con resolución de la celulitis en el día 7 (55 vs 20%, $p = 0.05$) (cuadro); tiempo medio de alta hospitalaria (10 vs 17.5 días, $p = 0.02$), resolución de la celulitis (7 vs 12 días, $p = 0.03$), retiro de antibióticos intravenosos (8.5 vs 14.5 días, $p = 0.02$), resultados negativos en el exudado (4 vs 8 días, $p = 0.02$), e incremento de la producción de superóxido de neutrófilos ($p < 0.001$). Los grupos no difirieron en cuanto a la necesidad de intervención quirúrgica ($p = 0.1$) o al número de pacientes con curación de las úlceras en el día 7 ($p = 0.09$). **Conclusión:** el factor estimulante de colonias de granulocitos como tratamiento adyuvante para infecciones graves del pie en pacientes con diabetes mellitus incrementó el número de pacientes cuyas infecciones curaron y redujo el tiempo promedio de alta hospitalaria, de la resolución de la celulitis, del retiro de antibióticos, así como los resultados negativos en el exudado.

COMENTARIO

La morbilidad asociada con las infecciones del pie diabético continúa siendo un gran problema para los pacientes, un desafío terapéutico para los médicos y un recordatorio para todos de la necesidad de realizar más

esfuerzos preventivos. El estudio de Gough y col. evalúa una medida adyuvante, G-CSF, en el tratamiento de esta grave y costosa situación. Los métodos se describen claramente y se llevan a cabo de manera cuidadosa; los resultados se analizan y se presentan de una forma comprensible. Se trata de una situación plausible y atractiva el hecho de utilizar G-CSF junto con antibióticos en el tratamiento de pacientes con pie diabético y celulitis. Sin embargo, el médico también debe estar consciente que los resultados son limitados debido al pequeño número de la muestra, a la descripción imprecisa de las úlceras del pie asociadas, por tratarse de úlceras de corta duración y por el uso concurrente de múltiples antibióticos. Aunque la celulitis tuvo que exceder 2 cm para la inclusión en el estudio, el lector se queda sin una descripción de la gravedad relativa de la situación de cada paciente.

Son necesarios más estudios con el G-CSF, particularmente con una muestra más grande que incluya a pacientes con úlceras de mayor duración. Sin embargo, los datos presentados ciertamente sustentan el valor de este tratamiento adyuvante. Debido a que el G-CSF se ha utilizado en infecciones de pacientes con neutropenia, los médicos estarán más familiarizados con este tratamiento que con uno previamente desconocido. Por lo tanto, dadas las diferencias positivas notadas en el grupo que recibió G-CSF –menor hospitalización, resolución de la infección más rápida, retiro de antibióticos intravenosos en menor tiempo, resultados negativos en el exudado y mayor producción de superóxido de neutrófilos– los médicos deben considerar este tratamiento para sus pacientes con pie diabético infectado.

Marvin H. Waldman, DMP, MPH, MS
*Department of Veterans Affairs
 Medical Center
 Detroit, Michigan, USA*

Epidemiología del astrovirus en la Ciudad de México

GUERRERO ML, NOEL JS, MITCHELL DK, CALVA JJ Y COLS.

A PROSPECTIVE STUDY OF ASTROVIRUS DIARRHEA OF INFANCY IN MEXICO CITY.

PEDIATR INFECT DIS J 1998; 17: 723-7.

Objetivo: describir las características clínicas y epidemiológicas de la diarrea asociada a la infección por astrovirus en una cohorte de niños pequeños en una comunidad periurbana de la Ciudad de México. **Diseño:** estudio de cohorte en 214 niños seguidos desde el nacimiento hasta los 18 meses de edad. Se colectó una muestra de heces durante cada episodio de diarrea y las muestras de un total de 510 episodios de diarrea fueron analizadas tanto para la presencia de antígeno de astrovirus, mediante un ensayo inmunoenzimático, como para la de otros enteropatógenos. Se determinaron los tipos antigénicos del astrovirus mediante un ensayo inmunoenzimático. **Principales resultados:** el astrovirus se detectó en 26 (5%) de los 510 episodios de diarrea, con una incidencia de 1 episodio por 10 niños-año, siendo la tasa mas alta en los niños de 13 a 18 meses de edad. La gastroenteritis por astrovirus ocurrió mas frecuentemente durante los meses de primavera y verano que durante los meses fríos ($p = 0.06$). La diarrea por astrovirus se caracterizó por una mediana de 4 evacuaciones (intervalo 2 a 10) durante las primeras 24 h, una mediana de 3 días de duración (intervalo de 1 a 21 días), vómito en el 20% y fiebre en el 7% de los episodios. No se observó ningún caso de deshidratación o de infección sintomática repetida. La coinfección con otro patógeno fue detectada en 11 de los 26 episodios (42%). El serotipo 2 (35%) fue el más común, seguido por los serotipos 4 (15%), 3 (11%) 1 (4%) y el 5 (5%), 31% no fueron tipificables. La diarrea por astrovirus fue menos grave (de acuerdo al numero de evacuaciones: 4.3 ± 1.9), que la diarrea por rotavirus (7.1 ± 2.8) o que cuando ocurrió coinfección (5.5 ± 1.6 , $p = 0.008$). **Conclusiones:** el astrovirus se detectó en el 5% de los episodios de gastroenteritis en esta cohorte de niños mexicanos y se presentó como una diarrea leve de tipo secretor. Se encontraron 5 tipos antigénicos predominantes, siendo el serotipo 2 el más común.

COMENTARIO

La gastroenteritis infecciosa continúa siendo una causa importante de enfermedad y muerte en los países en desarrollo. Los avances en métodos de diagnóstico han

permitido conocer la epidemiología y los aspectos clínicos de esta enfermedad. En nuestro país ha existido una tradición en el estudio de las diarreas, sobre todo en la identificación de los agentes infecciosos en niños. En los trabajos clásicos de Olarte, en las décadas de 1960 y 1970 se lograba identificar un agente en aproximadamente 60% de los casos de diarrea aguda. Desde entonces llamaba la atención que al utilizar métodos bacteriológicos en 40% de los casos no se lograba identificar una causa infecciosa. Más tarde se fueron agregando nombres a la lista de agentes etiológicos de diarrea, principalmente de parásitos y virus. Uno de los avances en la identificación de los virus como agentes etiológicos se logró al utilizar el microscopio electrónico para identificar partículas virales en evacuaciones de las personas con gastroenteritis. Posteriormente, se desarrollaron técnicas de diagnóstico basadas en la determinación de anticuerpos en suero o la detección de antígeno viral en evacuaciones utilizando técnicas inmunoenzimáticas. Más recientemente se han desarrollado técnicas más sensibles, como la reacción en cadena de polimerasa (PCR). Las características de los viriones en heces permitieron clasificarlos con base en su morfología. Los novedosos métodos de biología molecular han permitido clasificarlos en grupos genéticos. Todos estos métodos han permitido determinar la incidencia de los virus como agentes causantes de diarrea, su importancia clínica y epidemiológica, así como la demostración de infecciones asintomáticas y la coinfección con otros agentes.

Los virus que en la microscopia electrónica tienen una apariencia de estrella se denominan astrovirus. Estos virus no tienen envoltura y contienen una sola cadena de RNA. Tal vez una de sus más distintivas diferencias con los calcivirus y con el virus de la hepatitis E es que los astrovirus sí pueden ser cultivados en líneas celulares. La frecuencia de aislamiento del astrovirus en casos de diarrea esporádica no bacteriana, en menores de cinco años, se ha reportado en 9%, pudiendo causar entre 2 y 8% de las hospitalizaciones por diarrea. La distribución de estos virus es mundial e incluso hay siete diferentes subtipos antigénicos que pueden circular en una misma región. Los astrovirus

causan una enfermedad caracterizada por dolor abdominal, diarrea, vómito, náusea, fiebre y malestar general. En personas normales la enfermedad es de curación espontánea y tiene una duración media de 5 a 6 días. Los métodos de detección han permitido documentar que la mayor parte de las infecciones cursan asintomáticas. Por ejemplo, la excreción asintomática de astrovirus puede durar varias semanas en niños sanos y es más prolongada en los inmunocomprometidos.

El estudio de Guerrero y col. permite determinar las características epidemiológicas y clínicas de la diarrea causada por astrovirus. El estudio es importante no sólo porque proporciona información en nuestro medio, sino porque pretende responder a una serie de preguntas importantes. Si bien el pico de infecciones causadas por rotavirus es más del doble que el de astrovirus, clásicamente se reporta que ambas se superponen en el invierno. Esto hace que la infección por astrovirus sea subestimada. Ya que las dos infecciones producen vómito, fiebre y una diarrea acuosa, sin moco, sangre, ni leucocitos en el frotis, ambos padecimientos son indistinguibles clínicamente. Astrovirus es todavía más subestimada ya que no hay técnicas comerciales para su detección. La incidencia de malabsorción causada por astrovirus no se conoce. Por otra parte no estaba completamente aclarado si el curso clínico depende del tipo antigénico, la edad de la infección o la existencia previa de anticuerpos.

Para determinar la incidencia de diarrea causada por astrovirus los investigadores utilizaron un diseño prospectivo, consistente en una cohorte de niños que monitorizaron semanalmente desde el nacimiento hasta los 18 meses de edad. La incidencia global de diarrea en esta cohorte fue de tres episodios de diarrea por niño en un año. Astrovirus fue identificado en 5% de todos los episodios de diarrea. En contraste con otros estudios, donde el AstV-1 es el tipo antigénico más común. Al igual que otros reportes, se encontraron cinco tipos antigénicos en la comunidad durante el periodo de seguimiento de tres años. Desde el punto de vista clínico la infección causada por astrovirus se caracterizó por una diarrea acuosa con un promedio de tres días de duración. Para evaluar la gravedad de la diarrea los autores utilizaron un índice de severidad evitando apreciaciones subjetivas, con lo cual se puede conocer su importancia médica más allá de casos muy graves de deshidratación, es decir aquellos típicamente encontrados en series de pacientes hospitalizados. Con esta evaluación encontraron que la gravedad de la diarrea por astrovirus es menor que en casos de diarrea

causada por rotavirus. Rotavirus no solamente causó una enfermedad más severa en esta comunidad, sino que presentó una tasa de incidencia tres veces mayor que la de astrovirus. Mientras que rotavirus afectó predominantemente a los menores de un año, astrovirus fue más frecuente en los mayores de esta edad. Este trabajo también sugiere que una infección sintomática por astrovirus puede proteger en contra de infecciones subsecuentes. El pico de infecciones causadas con astrovirus en esta comunidad fue paralelo al de otras enfermedades diarreicas entre la primavera y el verano, y no coincidió con el pico de infecciones causadas por rotavirus.

Desde el punto de vista metodológico los investigadores utilizaron uno de los diseños más sólidos. Éste permite determinar el número de episodios causado por un agente específico en un periodo.

Una consideración importante para analizar estos estudios se refiere a la selección de la población. La validez externa de un estudio se refiere a la posibilidad de generalizar los resultados a la población. Los resultados de este estudio, si bien fueron obtenidos de una población periurbana del sur de la Ciudad de México, podrían ser comparables a muchas otras comunidades en México. La selección de la población no sólo se basa en consideraciones científicas sino también en los recursos disponibles y aspectos logísticos. Si bien es cierto que las características de los participantes seleccionados en la investigación pueden limitar la generalización de los resultados, esto no necesariamente afecta su validez. La verdadera relación entre la exposición y la enfermedad sólo afecta si la falta de participación estuviera relacionada con el agente infeccioso o con la enfermedad que produce. La validez del estudio estará afectada no sólo por la exactitud y lo completo de la información, sino también por la forma que ocurren errores en la clasificación de un caso por astrovirus y de la gravedad de su condición clínica. Para evitar mala clasificación se debe elegir una prueba de diagnóstico suficientemente sensible y específica y la presentación clínica deberá evaluarse empleando escalas objetivas de severidad de la diarrea. Estas escalas deberán además estar validadas, ser suficientemente sensibles para identificar pequeñas variaciones en enfermedades moderadas y leves. Con este propósito el estudio incorporó el sistema de puntaje de Rudska y Veslkari. Para evaluar los estudios de cohorte, además de su validez, se deberá considerar el papel que pudieran tener los sesgos afectando la interpretación de los resultados. En general, los sesgos de selección ocurren con menos

frecuencia en los estudios de cohorte que en los de casos y controles. La mayor fuente de sesgos se refiere a las pérdidas de seguimiento. Ésta es una de las mayores preocupaciones en los estudios de cohorte, ya que demanda una gran cantidad de recursos para lograr un seguimiento completo. Si la proporción de pérdidas de seguimiento es mayor a 30% entonces esto implicará serias dudas acerca de la validez del estudio. En este estudio la comunidad fue seguida durante tres años mediante visitas semanales para registrar datos de diarrea y coleccionar muestras de excremento. Esto nos puede dar idea de la complejidad del diseño; a pesar de ello, los investigadores lograron datos en 87% del

tiempo total esperado de seguimiento y obtuvieron muestras de las evacuaciones en 91% de las semanas de seguimiento. En conclusión, se trata de un estudio bien diseñado, metodológicamente sólido que permite avanzar en el conocimiento de la enfermedad diarreica en niños pequeños y que ayuda a caracterizar clínica y epidemiológicamente las gastroenteritis causadas por astrovirus, especialmente en relación con la diarrea causada por rotavirus.

Dr. Carlos Ávila Figueroa

Investigador titular del Departamento de Epidemiología. Hospital Infantil de México Federico Gómez

Interferón alfa 2b solo o en combinación con ribavirina en pacientes con hepatitis C crónica: como tratamiento inicial (estudio A) o como tratamiento de recaída (estudio B)

McHUTCHISON JG, ET AL. INTERFERON ALFA 2B ALONE OR IN COMBINATION WITH RIBAVIRIN AS INITIAL TREATMENT FOR CHRONIC HEPATITIS C. N ENGL J MED 1998;339:1485-92. DAVIS GL, ET AL. INTERFERON ALFA 2B ALONE OR IN COMBINATION WITH RIBAVIRIN FOR THE TREATMENT OF RELAPSE OF CHRONIC HEPATITIS C. N ENGL J MED 1998;339:1493-9.

Objetivo: a) comparar la seguridad y eficacia del tratamiento con interferón alfa 2b (IFN) solo o asociado a ribavirina (RIB) como tratamiento inicial de la hepatitis crónica por virus C y determinar la duración óptima de la terapéutica combinada. B. Similar al estudio A; en este estudio, la comparación se realizó en una población de pacientes que habían respondido a IFN, pero que posteriormente recayeron. **Diseño y sitio:** a) ensayo clínico aleatorizado, doblemente a ciegas, placebo-control en 44 centros de Estados Unidos, tratamiento durante 24 y 48 semanas (6 meses y 1 año, respectivamente); b) ensayo clínico aleatorizado, doblemente a ciegas, placebo-control, en Estados Unidos y países europeos, tratamiento durante 24 semanas (6 meses). **Pacientes:** a) novecientos doce pacientes con hepatitis C crónica, adultos, vírgenes a tratamiento antiviral. De los 912, fueron asignados a un grupo de tratamiento 21, pero no recibieron medicación por motivos diferentes. b) trescientos cuarenta y cinco pacientes con hepatitis C crónica adultos, que habían recaído después de tratamiento con IFN. **Esquema terapéutico:** a) IFN + placebo = 234 pacientes durante 24 semanas, 225 pacientes durante 48 semanas; IFN + RIB = 228 pacientes durante 24 semanas, 228 pacientes durante 48 semanas;

IFN = 3 millones de unidades 3 veces por semana. Por vía subcutánea. RIB o placebo 1000-1200 mg al día, dividido en dos dosis (1000 mg en pacientes de 75 kg o menos y 1200 mg en pacientes con más de 75 kg), por vía oral. b) IFN + Placebo = 172 pacientes durante 24 semanas; IFN + RIB = 173 pacientes durante 24 semanas. Las dosis de IFN y RIB fueron idénticas a las anotadas en el estudio A. Los pacientes en ambos estudios fueron seguidos durante 24 semanas después de la suspensión del tratamiento. **Metas principales:** desaparición del HCV-RNA sérico y mejoría histológica al final de la semana 24 de seguimiento postratamiento. En forma secundaria se analizó la normalización de alaninoaminotransferasa (ALT) al final del estudio. **Resultados principales:** a) HCV-RNA no detectable en pacientes con terapia combinada: 24 semanas, 31%; 48 semanas, 38%. IFN solo: 24 semanas, 6%; 48 semanas, 13%. Mejoría histológica: terapia combinada a 24 semanas, 57%; 48 semanas, 61%. IFN solo a 24 semanas, 44%; 48 semanas, 41%. Diferencias estadísticamente significativas. b) HCV-RNA no detectable en pacientes con terapia combinada: 49%; IFN solo 5%. Diferencias estadísticamente significativas. La mejoría histológica y normalización de transaminasas correla-

cionó con la mejoría histológica. **Conclusión:** la terapéutica combinada con IFN y RIB es superior a la de IFN solo tanto en individuos vírgenes a tratamiento como en los que experimentaron recaída después del tratamiento con IFN. La mejoría se manifiesta en parámetros virológicos, clínicos, bioquímicos e histológicos.

COMENTARIO

Más de 100 millones de personas se encuentran infectadas con el virus de la hepatitis C (HCV) en el mundo; muchos de los cuales se encuentran en el camino de desarrollar cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. En México, la infección por HCV es la principal causa de hepatitis crónica y aun ahora, la mayor parte de los pacientes han adquirido la infección a través de transfusiones de sangre o productos derivados contaminados. La magnitud del problema resulta cada día más evidente. En Estados Unidos, la tasa de muerte por hepatitis C se incrementa y probablemente supere a la del SIDA en los próximos dos años. No existe vacuna para prevenir la enfermedad y aunque los programas de "sangre nueva" van en aumento, la frecuencia de casos esporádicos (sin factor de contagio aparente) se aproxima al 40% en la mayor parte de las estadísticas mundiales.

La hepatitis C es una enfermedad de curso lento—dos a tres décadas—habitualmente silenciosa en cuanto a sus manifestaciones clínicas y con frecuencia se manifiesta en etapas avanzadas, cuando las alternativas terapéuticas existentes son poco útiles. En la actualidad se acepta que los pacientes con replicación viral (HCV-RNA positivo), elevación de aminotransferasas e histología anormal (sin cirrosis), se constituyen como la población ideal para recibir tratamiento antiviral. El interferón alfa (IFN) es utilizado en hepatitis C (antes No-A, No-B) desde mediados de la década de 1980 debido a su capacidad antiviral.

Inicialmente, "la mejoría" sólo se cuantificaba con aminotransferasas y mejoría histológica. Desde la detección del virus y la creciente utilización de técnicas de detección genómica, la medición y negativización del HCV-RNA (carga viral) se convirtieron en la meta primordial para medir el éxito terapéutico.

La utilización de IFN, como terapia única, lograba remisiones (HCV-RNA negativo), al finalizar el tratamiento, de aproximadamente 40% (grupos más optimistas); desgraciadamente las remisiones eran, muchas veces transitorias, logrando sostenerse la respuesta sólo en 10 a 15% de los pacientes al suspender la

medicación. La necesidad de búsqueda de otras alternativas de tratamiento resultaba imperiosa.

La ribavirina (RIB) es un análogo nucleosídico sintético, con actividad antiviral contra varios virus. Los primeros estudios piloto en hepatitis C demostraron mejoría en aminotransferasas, pero sin efecto en la replicación. La asociación de IFN y RIB en estudios con pocos pacientes apareció como opción prometedora en individuos vírgenes a tratamiento, en pacientes con recaída y aun en no respondedores a IFN únicamente; lo anterior dio cabida a la realización de estudios grandes, multicéntricos y controlados.

Los resúmenes presentados estudian en conjunto a más de 1200 pacientes con hepatitis C crónica. El diseño es impecable y aporta la experiencia internacional con dos grupos diferentes de enfermos: vírgenes y en recaída. Los resultados son similares e impresionantes. En el primer estudio la terapia combinada alcanza erradicación sostenida en 31 a 38% (24 y 48 semanas respectivamente) y en el segundo estudio 49%. Estas tasas de respuesta son 5 a 10 veces más altas que las alcanzadas con monoterapia.

Los factores de predicción de mayor éxito en la respuesta fueron los conocidos: escaso, daño histológico, genotipo diferente al 1 y baja replicación viral. La negativización del HCV-RNA puede darse tempranamente en el curso de la terapia (primeras 12 semanas) o tardíamente (12-24 semanas). Además, la erradicación genómica se asoció a mejoría o normalización histológica y bioquímica.

¿Cuál es el futuro? Los informes analizados son un fuerte argumento a favor de la terapia combinada. Los efectos colaterales suelen ser razonablemente bien tolerados y la tasa de respuesta es claramente mejor a la obtenida con terapia única. Sin embargo, debemos ambicionar respuestas en rangos más altos, mientras no exista prevención con vacuna.

Un porcentaje importante (la mayoría) de los pacientes tiene genotipos 1, cargas virales altas (mayores de 2 millones de copias) e histologías avanzadas. ¿A éstos, qué les ofreceremos? Hoy se trabaja en terapia génica: inhibidores de proteasas, ribozimas, vectores virales, oligonucleótidos, etc. Y los primeros resultados serán leídos en el próximo siglo. Parte del camino ya está andado, la mayor parte aún deberá caminar.

Dr. Mauricio Lisker-Melman

Jefe del Laboratorio de Hepatitis. Departamento de Gastroenterología y Clínica del Hígado Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán

Los enfermos no bacilíferos pueden transmitir la tuberculosis

BEHR MA, WARREN SA, SALAMON H, HOPEWELL PC, PONCE DE LEÓN A, DALEY CL, SMALL PM.
TRANSMISSION OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* FROM PATIENTS SMEAR-NEGATIVE FOR ACID-FAST BACILLI.
LANCET 1999;353:444-9.

Antecedentes: el examen microscópico de esputo en busca de bacilos ácido-alcohol resistentes es una prueba simple y rápida para el diagnóstico presuntivo de tuberculosis. Aunque los pacientes con tuberculosis y tinciones negativas para bacilos ácido-alcohol resistentes son menos infecciosos que aquellos con tinciones positivas, la teoría y la práctica sugieren que pueden transmitir *Mycobacterium tuberculosis*. El propósito de este trabajo fue estimar el riesgo de transmisión de pacientes con tinción negativa. **Métodos:** como parte de un estudio sobre la epidemiología molecular de la tuberculosis en San Francisco, se asignaron a pacientes con tuberculosis y aislamientos micobacterianos con la misma huella de DNA a un "cluster" (aglomeramiento). Se asumió que cada "cluster" estaba involucrado con transmisión reciente. Los casos secundarios de tuberculosis, cuyos aislamientos tuvieron el mismo DNA, se vincularon con su probable fuente para estimar la transmisión de pacientes con tinción negativa. Se realizaron análisis de sensibilidad para valorar sesgos potenciales por mala clasificación de casos fuente, casos fuente no identificados y co-infección con HIV-1. **Hallazgos:** se reportaron 1,574 pacientes con tuberculosis con cultivo positivo y las huellas de DNA estuvieron disponibles en 1,359 (86%). De los 71 "clusters" de pacientes infectados con cepas con huellas similares, 28 (39%, 95% CI 28-52) tuvieron fuentes probables con tinción negativa. Hubo 183 casos secundarios, de los cuales un mínimo de 32 fueron atribuidos a infección por pacientes con tinción negativa (17%). La tasa de transmisión relativa de los pacientes con tinción negativa al compararlos con los de tinción positiva se calculó en 0.22 (95% CI 0.16-0.32). El análisis de sensibilidad y estratificación para HIV-1 no tuvo impacto en estos cálculos. **Interpretación:** en San Francisco, la tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes identifica a los pacientes más infecciosos, pero aquellos con tuberculosis con cultivo positivo y

tinción negativa son responsables de transmisión de aproximadamente 17%.

COMENTARIO

Se trata de un trabajo de vanguardia que utiliza técnicas de biología molecular para identificar aglomeramientos ("clusters") de tuberculosis y a través de éstos calcular el riesgo de transmisión de la enfermedad por pacientes con tinción negativa. Precisamente la novedad de la técnica para armar los "clusters" es tal vez una de las debilidades del trabajo. Los "clusters" se armaron y analizaron desde un punto de vista molecular y cronológico, dejando a un lado la epidemiología convencional y la investigación real de cada uno de éstos (aunque como los autores lo mencionan, esto es materialmente imposible). Aunque el riesgo es marginal, se identificó la transmisión de este tipo hasta en 17% de los casos. Esto significa que en esa población, casi una quinta parte de los casos de tuberculosis fueron adquiridos a través de contacto con pacientes previamente identificados como poco infecciosos. Esto tiene gran relevancia desde el punto de vista de la salud pública, ya que hasta ahora los pacientes se consideraban poco o no infecciosos si la tinción era negativa. No obstante, la aplicación de estos resultados debe ser cautelosa, ya que se obtuvieron dentro de un programa de control de tuberculosis del primer mundo, con una organización notable y una sensibilidad para cultivos y tinciones propia de ese sitio. Por otro lado, lo que suceda en los pacientes del programa no necesariamente se aplica al resto de la población. Éste es un artículo interesante que demuestra la importancia de la biología molecular dentro de la salud pública contemporánea.

Luis Ostrosky Zeichner
Médico adscrito, División de
Epidemiología Hospitalaria
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán