

## Nuevas tendencias en el manejo del paciente: tratamiento basado en el riesgo para pacientes febriles con neutropenia

KENNETH VI ROLSTON. NEW TRENDS IN PATIENT MANAGEMENT:  
RISK-BASED THERAPY FOR FEBRILE PATIENTS WITH NEUTROPENIA.  
TRADUCIDO DE CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 1999;29:515-21.

El manejo estándar de la neutropenia febril incluye la administración oportuna de tratamiento empírico con antibióticos parenterales de amplio espectro. Esto generalmente se hace en el hospital. Aunque efectivo (la supervivencia global es de más del 90%), tal tratamiento conduce a hospitalización prolongada, uso excesivo de recursos y mayores costos. Recientemente, se han desarrollado modelos de evaluación del riesgo que diferencian de manera confiable a los pacientes febriles con neutropenia que están en bajo riesgo de morbilidad y/o mortalidad. Esto ha permitido a los médicos administrar a tales pacientes un tratamiento basado en el riesgo. Los pacientes de alto riesgo aún reciben tratamiento estándar parenteral en el hospital. Sin embargo, en muchos pacientes la fiebre disminuye rápidamente y pueden ser dados de alta con antibióticos parenterales u orales. Los pacientes de bajo riesgo no necesitan ser hospitalizados y pueden ser tratados con seguridad con antibióticos parenterales u orales en casa. La valoración cuidadosa del riesgo y en la selección de los pacientes, un régimen(es) antimicrobiano(s) apropiado(s) y un monitoreo meticuloso para respuesta o desarrollo de complicaciones o toxicidad son fundamentales para el éxito del tratamiento basado en el riesgo.

La fiebre es todavía la complicación más común del tratamiento antineoplásico y es probable que continúe hasta el desarrollo de tratamientos específicos que no sean mieloablativos.<sup>1</sup> Un gran número de episodios febriles son causados por agentes patógenos bacterianos y fúngicos oportunistas y se asocian con un considerable riesgo de complicaciones, tales como sepsis y muerte (particularmente en pacientes con neutropenia profunda [ $< 0.1 \text{ } \square 10^9/\text{L}$ ] y prolongada [ $> 14$  días]), a menos que se administre tratamiento rápidamente.<sup>2</sup> Nuestra incapacidad de diferenciar de manera confiable entre pacientes de alto riesgo y aquellos en quienes el riesgo de episodios que amenazan la vida es mínimo

condujo al desarrollo de estrategias terapéuticas en las cuales se administraron en el hospital antibióticos empíricos de amplio espectro por la vía parenteral en dosis terapéuticas máximas a todos los pacientes febriles con neutropenia hasta la resolución de la fiebre y la neutropenia.<sup>3</sup> Un mayor entendimiento de la neutropenia febril durante la pasada década ha proporcionado a los médicos la capacidad de identificar a los subgrupos de bajo riesgo entre pacientes con neutropenia febril.<sup>4,5</sup> En consecuencia, ahora es posible evaluar no sólo la naturaleza del tratamiento antibiótico empírico para tales pacientes (por ejemplo, regímenes combinados vs monoterapia y tratamiento parenteral vs secuencial u oral), sino también el ambiente en el cual se administra tal tratamiento (por ejemplo, en el hospital vs alta temprana o manejo ambulatorio). Esta discusión considerará brevemente el tratamiento tradicional para neutropenia febril y se centrará en los conceptos más recientes de valoración del riesgo y tratamiento basado en el riesgo para los diferentes subgrupos de pacientes febriles con neutropenia que ahora pueden identificarse.

### TRATAMIENTO TRADICIONAL PARA PACIENTES CON NEUTROPEÑIA FEBRIL

Desde el establecimiento de la relación entre neutropenia e infección, se ha acumulado experiencia clínica sustancial en el manejo de pacientes febriles con neutropenia. La antigua práctica de esperar la identificación de un patógeno bacteriano específico antes de administrar antibióticos se ha reemplazado y la pronta administración de tratamiento antibiótico empírico es ahora la práctica estándar. Ningún régimen único es óptimo. Los cambios recientes en el espectro de la infección, la emergencia de organismos resistentes y la disponibilidad de nuevos agentes terapéuticos han creando la necesidad y proporcionado los medios para el

desarrollo de nuevas opciones. Una revisión de la experiencia en todo el mundo del uso de antibióticos en pacientes febris con neutropenia realizada por la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de Estados Unidos (IDSA) resultó en la formulación y publicación de lineamientos (los cuales se actualizaron recientemente) para el uso de agentes antimicrobianos para tratar pacientes con neutropenia con fiebre inexplicada.<sup>6,7</sup> Estos lineamientos ofrecen las siguientes opciones para tratamiento antibiótico inicial a darse en el hospital: tratamiento combinado (con o sin vancomicina) y monoterapia.

El tratamiento combinado es ampliamente usado y bien aceptado. Los aspectos favorables del tratamiento combinado son: amplia cobertura, incluyendo cobertura contra organismos que pueden ser resistentes a agentes individuales, y el potencial para interacción sinérgica contra organismos gramnegativos (*Pseudomonas aeruginosa*, enterobacteriaceae) y grampositivos (estafilococos, estreptococos, enterococos). Los inconvenientes incluyen la mayor probabilidad de toxicidad farmacológica y los costos asociados con regímenes con múltiples fármacos.

La cobertura adecuada puede alcanzarse mediante el uso de varias combinaciones sin recurrir al uso inicial de vancomicina. Ejemplos de tales combinaciones incluyen un aminoglucósido (amikacina, tobramicina, gentamicina) más una penicilina antipseudomona (ticarcilina con o sin ácido clavulánico, piperacilina con o sin tazobactam, azlocilina, mezlocilina) o una cefalosporina de amplio espectro (cefepime, ceftazidima); una penicilina antipseudomona más una cefalosporina de amplio espectro; y un fármaco tal como ceftazidima o aztreonam más un  $\beta$ -lactámico con actividad contra organismos grampositivos (nafcicina, oxacilina). El tratamiento empírico basado en la vancomicina puede ser prudente para pacientes en quienes se sospechan o documentan infecciones grampositivas resistentes o fulminantes (tales como infecciones graves relacionadas con el catéter o infecciones estreptocócicas  $\beta$ -hemolíticas) o para pacientes en quienes se sabe que existe la colonización con organismos resistentes (*Staphylococcus aureus* o *Staphylococcus epidermidis* resistentes a la meticilina, neumococos resistentes a la penicilina). Con frecuencia la vancomicina se combina con un agente tal como la ceftazidima (o aztreonam en pacientes alérgicos a la penicilina). La cobertura adecuada también puede alcanzarse mediante el uso de un solo agente de amplio espectro (ceftazidima, cefepime,

imipenem, meropenem). Cada una de estas opciones se asocia con ventajas y desventajas, cuya discusión está fuera del alcance de esta revisión, pero puede encontrarse en los lineamientos de la IDSA publicados recientemente.<sup>7</sup>

Vigilar la respuesta y las complicaciones relacionadas con la infección u otras en todos los pacientes febris con neutropenia en el hospital se consideró parte fundamental del manejo, ya que este acercamiento facilitaba las prontas acciones correctivas cuando se necesitaban. Sin embargo, este acercamiento también condujo a la hospitalización prolongada de un gran número de pacientes para quienes tales intervenciones no eran necesarias. Con el desarrollo de modelos confiables de predicción que pueden identificar a los pacientes de bajo riesgo para quienes la morbilidad y mortalidad son mínimas, ha sido posible cambiar algunos de los cuidados desde el hospital a un ambiente ambulatorio, mientras se mantiene la calidad y seguridad de la atención proporcionada.

#### **VALORACIÓN DEL RIESGO EN PACIENTES FEBRILES CON NEUTROPEÑIA**

Las observaciones iniciales hechas por Bodey y col.<sup>2</sup> y De Jongh y col.<sup>8</sup> indicaron que el riesgo y gravedad de la infección fueron mayores en pacientes con neutropenia profunda ( $< 0.1 \times 10^9/L$ ) y prolongada ( $> 14$  días). Varios estudios clínicos tempranos también demostraron que la respuesta al tratamiento antibiótico fue mejor en pacientes que se recuperaron de la neutropenia que en pacientes con neutropenia persistente.<sup>9</sup> Esto se puso en claro en un estudio efectuado en el Instituto Nacional de Cáncer que examinó la influencia de la duración de la neutropenia en la respuesta al tratamiento antimicrobiano.<sup>10</sup> Los pacientes con  $\leq 7$  días de neutropenia tenían una tasa de respuesta al tratamiento antibiótico inicial de 95% y una tasa de 0.6% de fiebre recurrente, en comparación con una tasa de respuesta de sólo 32% y una tasa de 38% de fiebre recurrente para pacientes con  $> 15$  días de neutropenia ( $p < .001$ ). Estas observaciones demuestran claramente que la duración de la neutropenia influye en gran medida en la respuesta a la terapia inicial y en el requerimiento de cambio del régimen inicial. Se ha mostrado que lo acentuado de la neutropenia se correlaciona con una mayor frecuencia de complicaciones infecciosas, la mayor parte de los episodios de bacteremia y neumonía ocurren en pacientes que tienen cuentas absolutas de neutrófilos de  $\leq 0.1 \times 10^9/L$ .

10<sup>9</sup>/L.<sup>2</sup> En mayor riesgo están los pacientes con malignidades hematológicas y los receptores de trasplante alogénico de médula ósea, ya que la duración de la neutropenia grave con frecuencia excede los 14 días en tales pacientes. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia convencional tienen neutropenia que dura 7 a 10 días y confiere un riesgo mucho menor. Otros factores, tales como el daño a la piel y/o la mucosa gastrointestinal, el mayor uso de artefactos de acceso vascular y el estado nutricional del paciente, influyen en el riesgo y naturaleza de las infecciones en los pacientes con neutropenia.

Aunque los factores asociados con mayor riesgo se han conocido durante algún tiempo, nuestra capacidad para predecir riesgo de forma temprana en el curso de un episodio febril ha sido limitada. El trabajo reciente de Talcott y col.<sup>4,5</sup> ha conducido al reconocimiento de grupos de riesgo bien definidos entre pacientes febres con neutropenia. Estos investigadores desarrollaron un modelo de predicción para identificar pacientes de bajo riesgo por medio de un análisis retrospectivo de 261 pacientes y de manera subsecuente validaron este modelo en dos centros en Boston en un estudio prospectivo de 444 pacientes. Este modelo usó información clínica disponible en el primer día del episodio febril y clasificó a los pacientes en uno de cuatro grupos de riesgo. El grupo 1 incluyó a pacientes con neutropenia que desarrollaron fiebre en el hospital. Éstos eran pacientes de alto riesgo con malignidades hematológicas o receptores de trasplante de médula ósea, con sustancial morbilidad y una mortalidad global de 13%. El grupo 2 incluyó a pacientes ambulatorios con comorbilidad concurrente (por ejemplo, hipotensión, deshidratación, insuficiencia renal, hepática o respiratoria, alteraciones mentales, hemorragia incontrolada, hipercalcemia, compresión de la médula espinal). Ocurrieron complicaciones graves en 40% de estos pacientes y la mortalidad en este grupo fue de 12%. El grupo 3 incluyó pacientes que desarrollaron fiebre y neutropenia como pacientes ambulatorios y no tenían comorbilidad, pero tenían cáncer incontrolado progresivo. Ocurrieron complicaciones graves en 25% de estos pacientes y 18% murieron. Los pacientes en los grupos 2 y 3 también se consideraron de alto riesgo. El grupo 4, sin embargo, estuvo integrado por pacientes clínicamente estables (tumores sensibles y sin comorbilidad concurrente) que raramente desarrollaron complicaciones graves (3%) y en quienes no hubo mortalidad durante los episodios febres. Éstos

son principalmente pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia convencional en quienes se pronostica que la duración de la neutropenia será < 7 a 10 días. Tales pacientes se consideran de bajo riesgo y constituyen más de 40% de los pacientes febres con neutropenia tratados en amplios centros cancerológicos. Ahora se han realizado varios estudios clínicos entre pacientes de bajo riesgo, evaluando las estrategias terapéuticas que disminuyen la duración o eliminan la hospitalización y también reducen la necesidad de tratamiento antibiótico parenteral prolongado. Estas estrategias incluyen tratamiento oral administrado en el hospital, estabilización inicial en el hospital seguida de alta temprana (después de 48 a 72 h) con tratamiento antibiótico parenteral administrado en casa, tratamiento parenteral inicial en el hospital seguido de cambio a terapia oral (terapia secuencial), y tratamiento antibiótico ambulatorio con el uso de regímenes parenterales, secuenciales u orales.

#### **TRATAMIENTO ORAL ADMINISTRADO EN EL HOSPITAL**

Es probable que la mayoría de los pacientes en posibilidad de tolerar el tratamiento oral puedan ser dados de alta y ser tratados como pacientes ambulatorios. Algunos pueden requerir hospitalización por razones médicas no relacionadas con su episodio febril o pueden vivir solos y ser incapaces de cuidarse ellos mismos adecuadamente. Tales pacientes pueden beneficiarse del tratamiento antibiótico oral administrado en el hospital. La viabilidad del tratamiento oral primero se demostró con el uso de trimetoprim-sulfametoaxazol en pacientes neutropénicos con cáncer.<sup>11</sup> Aunque útil, el trimetoprim-sulfametoaxazol no es ideal para el tratamiento oral para pacientes con neutropenia porque carece de actividad contra *P. aeruginosa*, un patógeno frecuente y agresivo. Con la disponibilidad de las nuevas quinolonas sintéticas (ciprofloxacina, ofloxacina), las cuales tienen actividad contra muchos organismos grampositivos y la mayor parte de los gramnegativos (incluyendo *P. aeruginosa*), el tratamiento oral se vuelve una opción aceptable, incluso para pacientes con neutropenia. La experiencia temprana con ciprofloxacina oral en el Centro de Cáncer MD Anderson (Houston) de la Universidad de Texas se asoció con una tasa de respuesta clínica de 85%.<sup>12</sup> Recientemente, Malik y col.<sup>13</sup> compararon ofloxacina oral (400 mg vía oral dos veces al día) con regímenes parenterales estándares usados en su institución (amikacina más piperacilina, carbenicilina o cloxacilina) en un estudio

prospectivo aleatorizado de pacientes febriles hospitalizados con neutropenia capaces de tolerar el tratamiento oral. La tasa de respuesta al régimen original (53%) fue idéntica para la ofloxacina oral y la terapia parenteral. La respuesta global, incluyendo la respuesta después de la modificación al régimen original, fue de 77% para pacientes tratados con ofloxacina y de 73% para pacientes que recibieron antibióticos parenterales. Estos datos fueron alentadores, ya que estos estudios no se limitaron a pacientes de bajo riesgo. La idéntica eficacia demostrada del tratamiento oral y parenteral tiene implicaciones significativas para el manejo de pacientes febriles con neutropenia, particularmente en países con recursos médicos limitados. En Estados Unidos, sin embargo, debido a aspectos legales, el tratamiento antibiótico oral administrado en el hospital probablemente no disfrutará de un amplio uso.

#### **ALTA TEMPRANA DESPUÉS DE HOSPITALIZACIÓN INICIAL**

Con base en su modelo de predicción, Talcott y col.<sup>14</sup> realizaron un estudio piloto que evaluó la alta temprana con antibióticos parenterales continuados después de la hospitalización inicial durante 48 h entre pacientes febriles de bajo riesgo (grupo 4) con neutropenia. Los pacientes con infecciones significativas (bacteremia, neumonía, infección del tracto urinario) y los mayores de 65 años de edad se excluyeron para reducir aún más el riesgo. El tratamiento inicial administrado en el hospital incluyó mezlocilina más gentamicina o monoterapia con ceftazidima. Después de dos días de tal tratamiento, los pacientes estables se incluyeron en el programa de antibióticos administrados en casa, el cual consistió en la administración del mismo antibiótico en casa con evaluación de seguimiento diario por parte de una enfermera. Los pacientes se readmitieron cuando ocurrían complicaciones o si la fiebre persistía. De los 30 pacientes tratados de esta manera, 16 (53%) respondieron al régimen original. Cuatro desarrollaron complicaciones graves (insuficiencia renal, hipotensión, sobreinfección fúngica y bacteriana) que requirieron readmisión, y cinco fueron readmitidos por fiebre persistente. Hubo una reducción de 44% en las altas médicas diarias en pacientes que recibían antibióticos en casa y una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. A pesar de estos favorables resultados y el hecho de que no hubo

muertes durante este estudio, la alta tasa de readmisión (30%) y cambio del régimen original suscitó algunos interrogantes acerca de la aplicación práctica del modelo de predicción de Talcott. Quizás la sobrerepresentación de los pacientes con leucemia aguda o neutropenia persistente de más de siete días (cinco pacientes tenían neutropenia de 13 a 36 días de duración) explique los decepcionantes resultados de este estudio piloto. Se están desarrollando nuevos modelos de predicción en los cuales malignidades hematológicas parecen conferir mayor riesgo (comunicación personal, Subcomité de Infección de la Asociación Multinacional de Atención de Apoyo en Cáncer). También se están desarrollando modelos para predecir mejor la duración de neutropenia grave, los cuales deben aumentar aún más nuestras capacidades de valoración del riesgo. Hasta que estos modelos se desarrollen y validen, será prudente separar a los pacientes con malignidades hematológicas de aquellos considerados de bajo riesgo. Es probable que la mayoría de los pacientes suficientemente estables para el alta temprana cambien su tratamiento a terapia antibiótica, y la terapia antibiótica parenteral administrada en casa probablemente se limitará a pacientes estables incapaces de tolerar el tratamiento oral debido a factores locales, tales como mucositis.

#### **ALTA TEMPRANA CON TRATAMIENTO ORAL (SECUENCIAL O DE REDUCCIÓN)**

La disponibilidad de quinolonas orales de amplio espectro también ha permitido a los médicos cambiar de regímenes parenterales a orales para pacientes febriles con neutropenia después de un periodo inicial de hospitalización y para darlos de alta antes de lo que previamente era posible.<sup>15,16</sup> En un estudio clínico aleatorizado multicéntrico, la eficacia de ciprofloxacina más azlocilina se comparó con la de ceftazidima más amikacina para tratamiento empírico de la fiebre en pacientes con cáncer y neutropenia. Además, la conversión temprana de tratamiento intravenoso a ciprofloxacina administrada oralmente se comparó con tratamiento parenteral continuo.<sup>17</sup> La conversión a ciprofloxacina administrada vía oral fue posible para 65% de los pacientes elegibles para estudio después de un promedio de seis días de tratamiento parenteral. En otro estudio, efectuado en el Instituto Nacional de Cáncer, los pacientes febriles con neutropenia en quienes la

**Cuadro 1.** Estudios selectos de uso de estrategias no tradicionales para tratar pacientes con cáncer que tienen fiebre y neutropenia

Estrategia de tratamiento, autor (año)	Población, naturaleza del estudio	Régimen(es) de tratamiento	% con respuesta al régimen original (intervalo de confianza 95%)	Comentarios
<i>Tratamiento oral administrado en el hospital</i>				
Bodey <sup>11</sup> (1982)	35 pacientes, 8 (23%) no neutropénicos, estudio no aleatorizado	Trimetoprima, 160 mg, sulfametoazol, 800 mg c/8 h	53 (37-71)	Muestra de estudio pequeña; cobertura antipseudomona inadecuada (ambas infecciones pseudomonas fallaron en responder)
<i>Alta temprana seguida de tratamiento parenteral después de hospitalización inicial</i>				
Haron <sup>12</sup> (1989)	46 pacientes, varias malignidades; estudio no aleatorizado	Ciprofloxacina, 750 mg c/8 h	85 (71-94)	Muestra de estudio pequeña; muy pocos pacientes neutropénicos
Malik <sup>13</sup> (1992)	60 pacientes, todos neutropénicos, varias malignidades; estudio aleatorizado comparativo (vs regímenes parenterales estándares)	Oflaxacina, 400 mg dos veces al día	53 (40-66)	Sin diferencia significativa entre regímenes oral y parenteral; 4 muertes (7%)
Talcott <sup>14</sup> (1994)	30 pacientes, todos neutropénicos, varias malignidades; estudio piloto de pacientes de bajo riesgo	Ceftazidima o mezlocilina + gentamicina IV (dosis no especificadas)	53 (34-72)	48 h de estancia hospitalaria; 9 (30%) readmitidos; sin muertes; ahorro de gastos y mejoría de la calidad de vida
<i>Alta temprana seguida de tratamiento oral después de hospitalización inicial (tratamiento secuencial)</i>				
Chan <sup>16</sup> (1989)	214 episodios, todos neutropénicos, varias malignidades; estudio comparativo aleatorizado	Ciprofloxacina + netilmicina (A); piperacilina + netilmicina (B)	A: 59 (50-68) B: 62 (51-71)	65% de los pacientes que respondieron en el grupo A y 42% en el grupo B fueron dados de alta mientras recibían ciprofloxacina oral
Flaherty <sup>17</sup> (1989)	79 episodios, todos neutropénicos, varias malignidades; estudio comparativo aleatorizado	Ceftazidima + amikacina (A); ciprofloxacina + azlocilina (B)	A: 50 (36-64) B: 60 (39-79)	65% de los pacientes que respondieron en ambos grupos cambiaron el tratamiento a ciprofloxacina oral

**Continuación del cuadro 1.** Estudios selectos de uso de estrategias no tradicionales para tratar pacientes con cáncer que tienen fiebre y neutropenia

Estrategia de tratamiento, autor (año)	Población, naturaleza del estudio	Régimen(es) de tratamiento	% con respuesta al régimen original (intervalo de confianza 95%)	Comentarios
<i>Tratamiento antibiótico ambulatorio (parenteral u oral)</i>				
Malik <sup>20</sup> (1994)	111 episodios, todos neutropénicos, varias malignidades; estudio no aleatorizado	Oflloxacina, 400 mg vía oral dos veces al día	83 (75-89)	Tratamiento autoadministrado; 14% hospitalizados; 3% muertes; no limitado a pacientes de bajo riesgo
Malik <sup>21</sup> (1995)	169 pacientes de bajo riesgo, neutropénicos, varias malignidades; aleatorizado para recibir tratamiento oral en el hospital vs ambulatorio	Hospital: ofoxacina, 400 mg vía oral dos veces al día; ambulatorio: ofoxacina 400 mg vía oral dos veces al día	Hospital: 78 (69-87) Ambulatorio: 77 (67-86)	Limitado a pacientes de bajo riesgo, sin diferencia en la respuesta, hospitalario vs ambulatorio; 21% de los pacientes del grupo ambulatorio fueron hospitalizados, 4% muertes
Gardembas-Pain <sup>24</sup> (1991)	68 episodios, todos pacientes neutropénicos con linfoma; estudio no aleatorizado	Pefloxacina oral + amoxicilina/ clavulanato	87 (76-94)	Tratamiento autoadministrado; 9 (13%) hospitalizados; 1 muerte
Rubenstein <sup>22</sup> (1993)	83 pacientes neutropénicos de bajo riesgo, varias malignidades; pacientes aleatorizados para recibir regímenes anbulatorios oral vs parenteral	Aztreonam + clindamicicina IV (A); ciprofloxacina + clindamicicina vía oral (B)	A: 95 (84-99) B: 88 (73-96)	Sin diferencia significativa en la respuesta entre ambos grupos; 7% hospitalizados; sin muertes; suspensión temprana del estudio debido a toxicidad del régimen oral; reducción de costos
Rolston <sup>23</sup> (1995)	179 pacientes de bajo riesgo, neutropénicos, varias malignidades; pacientes aleatorizados para recibir regímenes ambulatorios oral vs parenteral	Aztreonam + clindamicicina IV (A); ciprofloxacina + amoxicilina/ clavulanato vía oral (B)	A: 87 (78-93) B: 90 (80-94)	Sin diferencia significativa en la respuesta entre ambos grupos; toxicidad mínima; sin muertes; 10% hospitalizados (ambos grupos); ahorro de costos y mejoría de la calidad de vida
Hidalgo <sup>25</sup> (1999)	48 pacientes neutropénicos de bajo riesgo con tumores sólidos; comparación aleatorizada vs tratamiento parenteral hospitalario	Ofoxacina, 400 mg vía oral c/12 h	79 (65-90)	Limitado a pacientes con tumores sólidos; sin diferencia significativa entre tratamiento parenteral hospitalario vs oral ambulatorio; 17% hospitalizados

fiebre desapareció en las primeras 72 h de recibir antibióticos parenterales (ceftazidima o imipenem) fueron aleatorizados para recibir ya sea antibióticos parenterales continuos o tratamiento completo con ciprofloxacina oral.<sup>17a</sup> De 27 episodios evaluables en pacientes aleatorizados para recibir terapia parenteral continua, 24 (89%) fueron tratados exitosamente sin modificaciones de antibióticos, y en el grupo de tratamiento oral, la terapia fue completada fuera del hospital en 22 (76%) de 29 episodios, y sin mayores cambios de antibiótico. Varios estudios, de alguna manera limitados en tamaño, sugieren la estrategia de cambiar de tratamiento antibiótico parenteral a oral influye en la alta temprana en pacientes febres con neutropenia selectos.<sup>18,19</sup> Aunque se ha mostrado que los pacientes de bajo riesgo pueden ser manejados con seguridad con tratamiento ambulatorio inicial, el tratamiento inicial con alta temprana puede ofrecer un plan de manejo más cómodo para algunos pacientes, particularmente quienes pueden tener náusea o mucositis que limita el consumo oral.

#### TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO AMBULATORIO

Varios estudios recientes han demostrado la eficacia del tratamiento antibiótico ambulatorio para pacientes febres con neutropenia. En un estudio efectuado en Pakistán, Malik y col.<sup>20</sup> evaluaron la eficacia de la ofloxacina oral autoadministrada (400 mg dos veces al día) como tratamiento empírico para pacientes febres de bajo riesgo con neutropenia con malignidades no hematológicas y una duración esperada de la neutropenia de menos de una semana. Éstos eran pacientes incapaces de recibir atención hospitalaria o vivían demasiado lejos del centro oncológico. Noventa y dos (83%) de los 111 episodios febres tratados de esta manera respondieron a la ofloxacina oral sin hospitalización, y la tasa de respuesta global al tratamiento antibiótico fue de 97%. En un estudio subsecuente, estos mismos investigadores compararon la ofloxacina administrada en casa con tratamiento con ofloxacina administrada en el hospital de pacientes febres de bajo riesgo con neutropenia.<sup>21</sup> En general, 78% de las fiebres en pacientes hospitalizados y 77% de las fiebres en pacientes ambulatorios resolvieron sin modificación del régimen inicial. La mortalidad fue de 2% entre los pacientes hospitalizados y de 4% entre los ambulatorios. Ambos estudios demostraron tasas de respuesta relativamente altas, quizás debido a que se limitaron a pacientes de bajo riesgo. Sin embargo, una

tasa de mortalidad de 4% genera inquietud. La monoterapia con quinolonas, como se usó en estos dos estudios, no está recomendada por la IDSA.<sup>7</sup>

En el Centro de Cáncer MD Anderson de la Universidad de Texas se efectuaron dos estudios que compararon regímenes orales y parenterales ambulatorios entre pacientes febres de bajo riesgo con neutropenia. En el primer estudio, los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente para recibir aztreonam (2 g c/8 h) más clindamicina (600 mg c/8 h) vía parenteral o ciprofloxacina (750 mg c/8 h) más clindamicina (600 mg c/8 h) vía oral.<sup>22</sup> En este estudio se evaluaron 83 episodios, 40 en pacientes que recibían el régimen oral y 43 en quienes recibían el régimen parenteral. El régimen parenteral se asoció con una tasa de respuesta de 95% y el régimen oral con una tasa de 88% ( $p = .19$ ), dando una tasa combinada de respuesta de 92% para el tratamiento ambulatorio. En este estudio no hubo complicaciones, como choque séptico, ni muertes relacionadas con infecciones. La toxicidad renal se documentó en 10% de los pacientes aleatorizados al grupo oral. Por esta razón en el segundo estudio el grupo oral se cambió a ciprofloxacina (500 mg c/8 h) más amoxicilina/clavulanato (500 mg c/8 h), el grupo parenteral continuó siendo el mismo que en el primer estudio.<sup>23</sup> De los 179 episodios evaluables, 91 pacientes habían recibido tratamiento intravenoso y 88 habían recibido tratamiento oral. Para todos los episodios el régimen intravenoso tuvo una tasa de respuesta de 87%, en comparación con una tasa de respuesta de 90% para el régimen oral. Ningún régimen se asoció con toxicidad mayor y ningún paciente desarrolló choque séptico ni murió como resultado de su infección. Estos estudios proporcionan evidencia de que con una selección cuidadosa de los pacientes y regímenes antimicrobianos apropiados, el tratamiento ambulatorio (parenteral y oral) para pacientes febres de bajo riesgo con neutropenia es seguro y efectivo. En el cuadro 1 se resumen estudios selectos que han evaluado métodos no tradicionales de tratar episodios febres en pacientes con cáncer.

El tratamiento antibiótico ambulatorio se asocia con varias ventajas (cuadro 2). Éstas incluyen costos de tratamiento sustancialmente menores, sobre todo para pacientes en posibilidad de recibir regímenes orales, y una reducción significativa en la incidencia de sobreinfecciones nosocomiales, las cuales con frecuencia están causadas por agentes patógenos resistentes (enterococos resistentes a la vancomicina, *S. aureus* o *S.*

**Cuadro 2.** Ventajas y desventajas del manejo ambulatorio de pacientes febres con neutropenia

Ventajas	Desventajas
Menores costos, particularmente con tratamiento ambulatorio oral	Riesgo potencial de desarrollar complicaciones graves (choque séptico) en casa
Menores sobreinfecciones causadas por agentes patógenos nosocomiales resistentes a múltiples fármacos	Riesgo de no apego, particularmente con el tratamiento oral
Mejor calidad de vida para el paciente; mayor conveniencia para la familia o para quienes atienden al enfermo	Falso sentido de seguridad o inadecuada vigilancia para respuesta al tratamiento o toxicidad
Uso más eficiente de recursos valiosos y caros	Necesidad de desarrollar un equipo e infraestructura capaces de tratar números sustanciales de pacientes de bajo riesgo

*epidermidis* resistentes a la meticilina, *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, especies de *Enterobacter*, especies de *Candida*) cuyo tratamiento resulta difícil y caro. Mejor calidad de vida y mayor conveniencia para los pacientes y para quienes les proporcionan atención son beneficios agregados de este acercamiento. La desventaja más importante del tratamiento ambulatorio es el riesgo potencial de desarrollar complicaciones graves, tales como choque séptico, en un ambiente relativamente no vigilado. La selección y vigilancia cuidadosas de los pacientes son fundamentales para evitar estos eventos. La necesidad de desarrollar la infraestructura necesaria o el equipo capaz de y familiarizado con el manejo de números sustanciales de pacientes de bajo riesgo en el ambiente ambulatorio puede considerarse una barrera para este enfoque en algunas instituciones. Las diversas estrategias de tratamiento actualmente disponibles para pacientes febres con neutropenia y las características preferidas de los pacientes para estas estrategias se señalan en el cuadro 3.

## CONCLUSIONES

A medida que nuestro entendimiento de la neutropenia febril se incrementa, las estrategias para el manejo óptimo de los pacientes febres con neutropenia continúan en evolución. El estándar de atención está cambiando rápidamente de tratamiento antibiótico de amplio espectro, parenteral administrado en el hospital para todos los pacientes a tratamiento basado en el riesgo, el cual puede administrarse en varios ambientes (hospital, clínica ambulatoria, casa) y permite administrar antibióticos orales a pacientes capaces de tolerar el tratamiento oral. Se ha mostrado que el tratamiento basado en el riesgo (después de que se ha realizado una valoración adecuada de éste) es seguro y efectivo como tratamiento hospitalario y resulta en menores costos, menores sobreinfecciones con organismos resistentes, mejor calidad de vida y uso más adecuado de los recursos, todos aspectos importantes en el cambiante ambiente de atención a la salud.

**Cuadro 3.** Paradigma para tratamiento basado en el riesgo para pacientes febres con neutropenia

Grupo de riesgo	Características del paciente	Estrategia del tratamiento
Alto riesgo	Neutropenia prolongada ( $\geq 14$ d); malignidad hematológica o trasplante alogénico de médula ósea, comorbilidad sustancial; clínicamente inestable; baja respuesta al tratamiento inicial	Tratamiento antibiótico empírico parenteral administrado en el hospital durante el episodio febril
Riesgo moderado	Duración moderada de la neutropenia (7-14 d); tumor sólido con trasplante autólogo de médula ósea o de células madre en sangre periférica; clínicamente estable con mínima comorbilidad, respuesta temprana al tratamiento inicial	Tratamiento administrado en el hospital inicial parenteral seguido de alta temprana mientras recibe regímenes ambulatorios (parenteral u oral)
Bajo riesgo	Neutropenia de duración corta ( $\leq 7$ d); tumor sólido con quimioterapia convencional; sin comorbilidad; clínicamente estable al momento de la aparición del episodio febril	Tratamiento antibiótico ambulatorio parenteral, secuencial u oral

## REFERENCIAS

1. Bodey GP. Overview of the problem of infection in the immunocompromised host. *Am J Med* 1985;79(suppl):56-61.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationship between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1996;64:328-39.
3. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-32.
4. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. *Arch Intern Med* 1988;148:2501-68.
5. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. 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.
6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. From the Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990;161:381-96.
7. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. From the Infectious Diseases Society of America: 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25:551-73.
8. De Jongh CA, Joshi JH, Newman KA, et al. Antibiotic synergism and response in gram-negative bacteremia in granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986;80:96-100.
9. Bodey GP. Antibiotics in patients with neutropenia. *Arch Intern Med* 1984;144:1845-51.
10. Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest* 1988;6:167-84.
11. Bodey GP, Grose WE, Keating MJ. Use of trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of infections in patients with cancer. *Rev Infect Dis* 1982;4:579-85.
12. Haron E, Rolston KIV, Cunningham C, et al. Oral ciprofloxacin therapy for infection in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1989;24:955-62.
13. Malik IA, Abbas Z, Karim M. Randomized comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992;339:1092-6.
14. Talcott JA, Whalen A, Clark J, et al. 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.
15. Kelsey SM, Collins PW, Decord C, et al. A randomized study of teicoplanin plus ciprofloxacin versus gentamicin plus piperacillin for the empirical treatment of fever in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1990;76(suppl 2):10-13.
16. Chan CC, Oppenheim BA, Anderson H, et al. Randomized trial comparing ciprofloxacin plus netilmicin versus piperacillin plus netilmicin for empiric treatment of fever in neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:87-91.
17. Flaherty JP, Watley D, Eldin B, et al. Multicenter randomized trial of ciprofloxacin plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin for empiric treatment of febrile neutropenic patients. *Am J Med* 1989;87(suppl 5A):2785-825.
- 17a. Rolston KVI, Rubenstein EB, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenic patients at low risk. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:223-37.
18. Lav RC, King SM, Richardson SE. Early discharge of pediatric febrile neutropenic cancer patients by substitution of oral for intravenous antibiotics. *Pediatr Hematol Oncol* 1994;11:417-21.
19. Bash RO, Katz JA, Cash JV, et al. Safety and cost-effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994;74:189-96.
20. Malik IA, Khan WA, Aziz A, et al. Self-administered antibiotic therapy for chemotherapy-induced low-risk febrile neutropenia in patients with non-hematologic neoplasms. *Clin Infect Dis* 1994;19:522-7.
21. Malik IA, Kahan WA, Karim M, et al. Feasibility of out-patient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: Results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995;98:224-31.
22. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993;71:3640-6.
23. Rolston KVI, Rubenstein EB, Elting LS, et al. Ambulatory management of febrile episodes in low risk neutropenic patients [abstract no. 2235]. In: Program and abstracts of the 35th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1995.
24. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, et al. Home treatment of febrile neutropenia: An empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol* 1991;2:485-7.
25. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbrieras C, et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever. *Cancer* 1999;85:213-9.

## Fiebre y neutropenia: cómo usar una nueva estrategia de tratamiento

ROBERT W. FINBERG, JAMES A. TALCOTT. FEVER AND NEUTROPENIA —HOW TO USE A NEW TREATMENT STRATEGY. TRADUCIDO DE THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 1999;341:362-3.

El tratamiento de la fiebre y la neutropenia ha evolucionado con el desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos y nuevas estrategias para su uso. Hace más

de tres décadas, Bodey y col. identificaron la asociación entre neutropenia e infección grave en pacientes con cáncer a medida que tales pacientes empezaban a ser

tratados con quimioterapia citotóxica intensiva y recibían transfusiones plaquetarias para prevenir muerte por sangrado.<sup>1</sup> El primer tratamiento efectivo para pacientes con fiebre y neutropenia fue la combinación de una penicilina antipseudomonas, carbenicilina y gentamicina en una estrategia de tratamiento empírico temprano.<sup>2</sup> Los estudios de Pizzo y col. refinaron este esquema. Pequeños estudios aleatorizados mostraron que terminar los antibióticos antes de la resolución de la neutropenia con frecuencia conducía rápidamente a choque séptico y que añadir anfotericina B para neutropenia y fiebre persistentes prevenía la sobreinfección fúngica.<sup>3,4</sup> Aun con estas innovaciones, las tasas de muerte en pacientes con fiebre y neutropenia siguieron siendo aterradoras, y todos los tratamientos se administraban en el hospital.

En la década de 1980 las opciones para tratamiento antibiótico mejoraron. Un gran estudio aleatorizado<sup>5</sup> demostró que un solo fármaco de amplio espectro, la ceftazidima, pudo reemplazar con seguridad la combinación estándar de una penicilina antipseudomonas y un aminoglucósido. A pesar de este hallazgo, debido a su experiencia previa con infecciones pseudomonas rápidamente fatales, médicos cautelosos se mostraron reacios a usar ceftazidima sola en pacientes que estaban muy enfermos por quimioterapia intensiva.

Sin embargo, los estudios de valoración del riesgo empezaron a refinar las intuiciones de los médicos acerca de la inestabilidad médica de sus pacientes. Un estudio retrospectivo de Talcott y col.<sup>6</sup> de 261 episodios de fiebre y neutropenia tratados en el hospital justificó, en parte, la ansiedad de los médicos. En uno de cinco episodios se desarrollaron complicaciones médicas graves que potencialmente amenazan la vida, tales como hipotensión, insuficiencia respiratoria y estado mental alterado. Sin embargo, no todos los pacientes estaban en un riesgo similarmente alto. En las primeras 24 h de hospitalización, pudieron identificarse tres grupos de alto riesgo: los pacientes que ya estaban internados cuando se desarrolló la fiebre y la neutropenia; los pacientes ambulatorios que necesitaron atención hospitalaria aguda para problemas además de la fiebre y la neutropenia; y pacientes ambulatorios clínicamente estables con cáncer no controlado (aquellos con leucemia aguda que no estaban en remisión completa o aquellos con otro tumor que estaba progresando durante la terapéutica anticáncer). Los pacientes restantes –un grupo que abarcó 70% de los pacientes ambulatorios– estaban, por *default*, en bajo riesgo. La validez de estos grupos de riesgo se confir-

mó posteriormente.<sup>7</sup> Para los pacientes en los tres grupos de alto riesgo, la tasa de complicaciones médicas fue de 36% y 20% de tales pacientes murieron. Para los pacientes de bajo riesgo, la tasa de complicaciones fue de 2% y ninguno murió.

La capacidad de hacer distinciones acerca del riesgo ofreció nuevas posibilidades para tratamiento. Si la fiebre y la neutropenia no siempre tienen la misma significancia clínica, entonces la estrategia para tratarlos puede variar de acuerdo con la circunstancia. Por ejemplo, los médicos que inicialmente fueron cautelosos con el tratamiento con un solo fármaco con ceftazidima con frecuencia se sintieron más cómodos usándolo en pacientes de bajo riesgo. Pero hubo otras posibles innovaciones con importantes implicaciones económicas. Si puede usarse un solo antibiótico intravenoso para tratar pacientes de bajo riesgo, ¿por qué no usar antibióticos orales más baratos y más convenientes? Aún más radicalmente, ¿por qué no mandar a casa a pacientes aparentemente estables para tratamiento ambulatorio y evitar el costo de un paciente internado?

El número 5 del año 1999 de *The New England Journal of Medicine* incluyó reportes de dos grandes estudios aleatorizados prospectivos de pacientes de bajo riesgo (definido diversamente por los investigadores) que expanden nuestras opciones para el manejo de la fiebre y la neutropenia en pacientes con cáncer.<sup>8,9</sup> Los resultados de estos estudios muestran que los antibióticos orales pueden sustituirse con seguridad por antibióticos intravenosos en pacientes de bajo riesgo con fiebre y neutropenia. Como lo reportaron Kern y col.,<sup>8</sup> el Grupo Conjunto Internacional de Tratamiento Antimicrobiano de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento de Cáncer efectuaron un estudio aleatorizado abierto en 25 hospitales, comparando ceftriaxona intravenosa más amikacina con amoxicilina-clavulanato más ciprofloxacina en pacientes con cáncer y granulocitopenia (definida como < 1,000 granulocitos/mm<sup>3</sup>) que se esperaba durara 10 días o menos. Los pacientes fueron elegibles si su condición se juzgaba clínicamente estable y si carecían de evidencia clínica de cualquier infección específica. Los pacientes con transplantes alogénicos de médula ósea, con tratamiento reciente con antibióticos, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria o una alta probabilidad de muerte en las primeras 48 h se excluyeron. La mayoría de los pacientes tenían fiebre que se desarrolló en casa después de que recibieron tratamiento para tumores sólidos, aunque aproximadamente

30% tenían cánceres hematológicos. Todos los pacientes fueron hospitalizados hasta que su fiebre desapareció; la duración media de la granulocitopenia fue de seis a siete días. El éxito se definió como la resolución de la fiebre y la infección y cualquier manifestación de infección, y las tasas de éxito fueron similares en los dos grupos de tratamiento. En este estudio de 353 pacientes, hubo seis muertes a causa de la infección primaria.

El estudio efectuado por Freifeld y col.<sup>9</sup> comparó amoxicilina-clavulanato oral más ciprofloxacina con ceftazidima intravenosa sola en 232 episodios de neutropenia (definida como < 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup>) cuya duración esperada por los médicos de los pacientes era de menos de 10 días y que ocurrieron en pacientes sin padecimientos coexistentes importantes. El uso de un diseño doble ciego (con un placebo intravenoso u oral) eliminó cualquier sesgo en relación con la modificación del tratamiento más temprano en el grupo de tratamiento oral. En este estudio, como en el estudio de Kern y col., la mayoría de los pacientes tenían tumores sólidos, pero la duración promedio de la neutropenia fue menor (3.4 días en el grupo de tratamiento oral y 3.8 días en el grupo de tratamiento intravenoso). Los pacientes fueron hospitalizados durante la fiebre y la neutropenia, y no hubo muertes. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en la frecuencia de la necesidad de cambiar el régimen antibiótico o en efectos tóxicos relacionados con el fármaco.

Ahora que estos estudios nos han provisto de estrategias antibióticas versátiles más convenientes para tratar pacientes de bajo riesgo con fiebre y neutropenia, ¿cuándo debemos usarlas? ¿estos estudios de tratamiento oral justifican el uso de tratamiento ambulatorio? Los autores de ambos rigurosos estudios, los cuales fueron diseñados para valorar la eficacia relativa de regímenes antibióticos administrados a pacientes hospitalizados, advierten que ellos no lo creen así. Nosotros coincidimos. Aunque la experiencia clínica con el tratamiento de pacientes con fiebre y neutropenia en un paciente ambulatorio ha crecido en la década pasada,<sup>10,11</sup> este enfoque aún tiene que validarse en grandes estudios aleatorizados diseñados para valorar el interrogante crítico: ¿el tratamiento ambulatorio de la fiebre y la neutropenia, lejos de los ojos atentos y del equipo de emergencia rápidamente disponible del hospital, es tan seguro como el tratamiento hospitalario, o al menos lo suficientemente seguro?

En el estudio más grande efectuado hasta la fecha, Malik y col.<sup>12</sup> examinaron 169 episodios de fiebre y

neutropenia y encontraron que los pacientes hospitalizados y ambulatorios tratados con ofloxacina sola fueron igualmente propensos a resolver la fiebre y la neutropenia sin requerir cambio en su régimen antibiótico. Aunque este hallazgo indica que regímenes idénticos tienen igual eficacia en pacientes hospitalizados y ambulatorios, dice poco acerca de la seguridad del tratamiento ambulatorio. Tres pacientes en el grupo de tratamiento ambulatorio murieron; al menos una de estas muertes fue aparentemente previsible. En comparación, dos pacientes en el grupo de tratamiento hospitalario murieron. El poder de este estudio de encontrar un aumento de 100% de la mortalidad en el grupo ambulatorio (de 2 a 4%) fue sólo de 8%, lo cual es evidencia de la dificultad de diseñar estudios de un tamaño práctico con desenlaces graves pero poco comunes. ¿Fue la muerte adicional en el grupo ambulatorio una coincidencia que en el futuro podría evitarse mediante una mejor vigilancia de los pacientes ambulatorios? ¿o fue una señal de que la atención ambulatoria es inherentemente menos segura, lo cual pudo haberse mostrado si se hubiera medido con indicadores más sensibles? ¿qué resultados clínicos aceptaremos como evidencia de la seguridad de una innovación diseñada principalmente para reducir costos? La respuesta aún no es clara.

Los dos estudios en ese número de *The New England Journal of Medicine* proporcionan datos acerca de nuevas maneras convenientes de tratar la fiebre y la neutropenia en pacientes con cáncer. Pero aún queda por determinar cómo usar estos nuevos enfoques de la manera más adecuada. Dada la creciente presión para reducir costos, existen razones para disminuir la duración de la estancia hospitalaria y para administrar cada vez más tratamientos ambulatorios. Pero en la toma de decisiones de tratamiento, debemos tener claro qué sabemos y qué no. Sabemos que los antibióticos orales tendrán un creciente papel en el tratamiento empírico de la fiebre y la neutropenia. Lo que no sabemos es si podemos, con confianza, identificar y tratar con seguridad de forma ambulatoria a algunos de los pacientes en estas condiciones.

## REFERENCIAS

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966;64:328-40.
2. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, Serpick A. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with

- cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971;284: 1061-5.
- 3. Pizzo PA, Robichaud KI, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
  - 4. Pizzo PA, Robichaud KI, Gill FA, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979;67:194-200.
  - 5. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986;315:552-8.
  - 6. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman I. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: clinical identification of a low risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988;148:2561-8.
  - 7. Talcott JA, Siegel RD, Emborg R, Goldman I. 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.
  - 8. Kern WV, Cometta A, de Bock R, Langenacken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:312-8.
  - 9. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:305-11.
  - 10. Talcott JA, Whalen A, Clark J, Ricker 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.
  - 11. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993;71:3640-6.
  - 12. Malik IA, Khan WA, Karim M, Aziz Z, Khan MA. 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.

## Estudio comparativo doble ciego de tratamiento antibiótico empírico oral e intravenoso para pacientes febriles de bajo riesgo con neutropenia que están recibiendo quimioterapia para cáncer

ALISON FREIFELD, DONNA MARCHIGIANI, THOMAS WALSH, ET AL. A DOUBLE BLIND COMPARISON OF EMPIRICAL ORAL AND INTRAVENOUS ANTIBIOTIC THERAPY FOR LOW-RISK FEBRILE PATIENTS WITH NEUTROPENIA DURING CANCER CHEMOTHERAPY. TRADUCIDO DE THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 1999;341:305-11.

**Antecedentes:** En los pacientes febriles con neutropenia que están recibiendo quimioterapia para cáncer, con bajo riesgo de complicaciones, la administración oral de antibióticos empíricos de amplio espectro puede ser una alternativa aceptable al tratamiento intravenoso. **Métodos:** Realizamos un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado de pacientes (edad de 5 a 74 años) que tenían fiebre y neutropenia y que estaban recibiendo quimioterapia para cáncer. Se esperaba que la neutropenia durara menos de 10 días en estos pacientes y éstos no debían tener otras afecciones subyacentes. Los pacientes fueron asignados para recibir ciprofloxacina más amoxicilina-clavulanato vía oral o ceftazidima intravenosa. Ellos fueron hospitalizados hasta que la fiebre y la neutropenia desaparecieron. **Resultados:** se incluyó en cada grupo un total de 116 episodios

(84 pacientes en el grupo de tratamiento oral y 79 pacientes en el de tratamiento intravenoso). Las cuentas medias de neutrófilos al momento de la admisión fueron de 81 y 84/mm<sup>3</sup>, respectivamente; la duración media de la neutropenia fue de 3.4 y 3.8 días, respectivamente. El tratamiento fue exitoso sin necesidad de modificaciones en 71% de los episodios en el grupo de tratamiento oral y en 67% de los episodios en el grupo de tratamiento intravenoso (diferencia entre grupos, 3%; intervalo de confianza 95%, -8 a 15%;  $p = 0.48$ ). Se consideró falla del tratamiento debido a la necesidad de modificaciones en el régimen en 13 y 32% de los episodios, respectivamente ( $p < 0.001$ ) y debido a la incapacidad del paciente de tolerar el régimen en 16 y 1% de los episodios, respectivamente ( $p < 0.001$ ). No hubo muertes. La incidencia de intolerancia a los antibió-

ticos orales fue de 16%, en comparación con 8% para placebo ( $p = 0.07$ ). **Conclusiones:** En pacientes hospitalizados de bajo riesgo que desarrollan fiebre

y neutropenia mientras reciben quimioterapia para cáncer, el tratamiento empírico con ciprofloxacina y amoxicilina-clavulanato vía oral es seguro y efectivo.

## Tratamiento antimicrobiano empírico oral vs intravenoso para fiebre en pacientes con granulocitopenia que están recibiendo quimioterapia para cáncer

WINFRIED V. KERN, ALAIN COMETTA, ROBRECHT DE BOCK, ET AL. ORAL VERSUS INTRAVENOUS EMPIRICAL ANTIMICROBIAL THERAPY FOR FEVER IN PATIENTS WITH GRANULOCYTOPENIA WHO ARE RECEIVING CANCER CHEMOTHERAPY. TRADUCIDO DE THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 1999;341:312-8.

**Antecedentes:** Los agentes antimicrobianos administrados vía intravenosa han sido el estándar de elección para el manejo empírico de la fiebre en pacientes con cáncer y granulocitopenia. Si el tratamiento empírico administrado vía oral es tan efectivo como el intravenoso, ofrecerá ventajas tales como mejor calidad de vida y menores costos. **Métodos:** En un estudio multicéntrico, abierto y prospectivo asignamos aleatoriamente a pacientes febriles con cáncer que tenían granulocitopenia (la cual se esperaba resolviera en 10 días) a recibir tratamiento empírico con ciprofloxacina oral (750 mg dos veces al día) más amoxicilina-clavulanato (625 mg tres veces al día) o dosis diarias estándares de ceftriaxona intravenosa más amikacina. Todos los pacientes fueron hospitalizados hasta que la fiebre desapareció. El objetivo principal del estudio fue determinar si existe equivalencia entre los regímenes, definida como una diferencia absoluta en las tasas de éxito de 10% o menos. **Resultados:** la equivalencia

se demostró en el segundo análisis intermedio, y el estudio se terminó después de la inclusión de 353 pacientes. En el análisis de los 312 pacientes que fueron tratados de acuerdo con el protocolo y que pudieron ser evaluados, el tratamiento fue exitoso en 86% de los pacientes en el grupo de tratamiento oral (intervalo de confianza [IC] 95%, 80 a 91%) y en 84% de aquéllos en el grupo de tratamiento intravenoso (IC 95%, 78 a 90%,  $p = 0.02$ ). Los resultados fueron similares en el análisis de intención a tratar (80 y 77%, respectivamente;  $p = 0.03$ ), así como la duración de la fiebre, el tiempo para cambio en el régimen, las razones para tal cambio, la duración del tratamiento y la supervivencia. Los tipos de episodios adversos difirieron levemente entre los grupos, pero fueron similares en frecuencia. **Conclusiones:** En pacientes de bajo riesgo con cáncer que tienen fiebre y granulocitopenia, el tratamiento oral con ciprofloxacina más amoxicilina-clavulanato es tan efectivo como el tratamiento intravenoso.

## La vancomicina como parte del tratamiento antibiótico empírico inicial para neutropenia febril en pacientes con cáncer: pros y contras

RONALD FELD. VANCOMYCIN AS PART OF INITIAL EMPIRICAL ANTIBIOTIC THERAPY FOR FEBRILE NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH CANCER: PROS AND CONS. TRADUCIDO DE CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 1999;29:503-7.

Los organismos grampositivos predominan como los patógenos bacterianos identificados en episodios de neutropenia febril. Esto ha llevado a un mayor uso de antibióticos con eficacia contra organismos grampositivos (con frecuencia la vancomicina) como parte de regímenes antibióticos empíricos para tratar la neutropenia febril. Entre 101 niños aleatorizados para recibir amikacina, ticarcilina y vancomicina o ticarcilina/clavulanato y amikacina junto con placebo-vancomicina, el éxito del tratamiento en los tratados con vancomicina fue mayor (85 vs 62%). En 1990, el Grupo de Estudios Clínicos de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) y del Instituto Nacional de Cáncer de Canadá compararon la amikacina y la ceftazidima con y sin vancomicina y concluyeron que no hubo necesidad de incluir la vancomicina en el tratamiento antibiótico empírico inicial. Los resultados de otro estudio y una revisión retrospectiva de un gran estudio clínico también apoyan la conclusión previa. En 1999, la mayoría de los expertos en el área recomendaron que la vancomicina no fuera parte del régimen de tratamiento empírico inicial para tratar la neutropenia febril en pacientes con cáncer.

Aunque en la década de 1970 y a principios de la de 1980 los patógenos bacterianos predominantes identificados en pacientes con neutropenia febril eran, en general, bacilos gramnegativos, particularmente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*, en muchos centros éstos han sido reemplazados por *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*,<sup>1,2</sup> y, en menor medida, estreptococos viridans.<sup>3,4</sup> Muchas razones explican este cambio en los organismos causales. Probablemente la razón más importante es el mayor uso en todo el mundo de catéteres venosos centrales, los cuales son propensos a ser colonizados por estos patógenos.<sup>5</sup> Además, el mayor uso de quinolonas para profilaxis ha eliminado, en cierta medida, algunos de los patógenos gramnegativos como causa de fiebre en esta población, pero ha seleccionado para más organismos grampositivos.<sup>6</sup> Los regímenes de quimioterapia que inducen mucositis también pueden incrementar las infecciones con organismos grampositivos, especialmente las debidas a estreptococos viridans.<sup>6</sup>

En 1999, el tratamiento estándar para neutropenia febril en pacientes con cáncer comúnmente consistió en monoterapia o la combinación de un amiglucósido y una penicilina antipseudomona o una

cefalosporina de tercera o cuarta generación. Agentes como ceftazidima, imipenem y recientemente meropenem y cefepime se han usado con éxito como monoterapia en esta población.<sup>7</sup> Algunos investigadores han intentado manejar la creciente frecuencia de patógenos grampositivos en esta población añadiendo agentes adicionales efectivos contra organismos grampositivos, tales como la penicilina<sup>8</sup> o la rifampicina,<sup>9</sup> a la profilaxis estándar con quinolonas. Esto ha reducido el número total de episodios febres y el número de patógenos grampositivos identificados. No obstante, la mayor frecuencia de patógenos grampositivos en esta población condujo a un mayor interés durante el decenio de 1980 en el uso de agentes que serían activos contra organismos grampositivos como parte del tratamiento empírico. Debido a que muchas cepas de *S. epidermidis* eran resistentes al tratamiento de rutina con  $\beta$ -lactamasas, se volvió común añadir vancomicina, ya sea como parte del tratamiento empírico inicial o al primer signo de falta de respuesta.

#### **INFECCIONES DEBIDAS A ORGANISMOS GRAMPOSITIVOS Y EL USO DE LA VANCOMICINA**

Una gran revisión retrospectiva del Instituto Nacional de Cáncer del valor de la vancomicina en este ambiente sugirió que quizás no es necesario usarla de rutina como parte del tratamiento antibiótico empírico inicial.<sup>10</sup> La razón principal para esta conclusión fue que la mayor parte de los patógenos grampositivos, en general, no son rápidamente letales. La vancomicina también añade costo y toxicidad y puede contribuir a la ocurrencia de enterococos resistentes a la vancomicina.

#### **VANCOMICINA, TICARCILINA Y AMIKACINA VS TICARCILINA/CLAVULANATO Y AMIKACINA COMO TRATAMIENTO EMPÍRICO INICIAL**

Varios estudios terapéuticos aleatorizados han considerado si la vancomicina es requerida y cómo usarla mejor (cuadro 1). El primer estudio importante fue realizado por Sheneb y col.<sup>11</sup> del Hospital de Investigación de Niños, el cual se enfocó a este interrogante en un estudio doble ciego que incluyó únicamente a niños. Se compararon dos regímenes de antibióticos: amikacina, ticarcilina y vancomicina vs ticarcilina/clavulanato y amikacina junto con placebo-vancomicina. Ambos esquemas se adminis-

traron como tratamiento empírico inicial para neutropenia febril en niños con cáncer.

Éste fue un estudio doble ciego aleatorizado con un tratamiento de 10 días de duración. Se usaron tres factores de estratificación: la presencia o ausencia de un catéter intravascular permanente, la ausencia de evidencia clínica y de laboratorio de malignidad activa (remisión completa) y diagnóstico de leucemia. Se incluyó en el estudio un total de 101 pacientes. La edad media de los pacientes aleatorizados para recibir vancomicina fue de 7.1 años y de los que recibieron el régimen comparativo fue de 8.1 años. De los pacientes, 64% de los que recibían vancomicina y 67% de los que recibían el régimen comparativo tenían leucemia lin-

foblástica aguda. La mayoría de los pacientes restantes tenían leucemia no linfoblástica aguda. Aproximadamente la mitad de los pacientes estaban en remisión y se les había colocado un catéter intravascular. La mayoría de los pacientes tenía cuentas iniciales absolutas de neutrófilos muy bajas, pero sólo unos cuantos pacientes estaban hipotensos en la presentación. El éxito del tratamiento se midió de una manera compleja: cumplimiento de 10 días de tratamiento sin fiebre u otras complicaciones, sin necesidad de modificar el tratamiento, o resolución de la neutropenia durante el curso planeado del tratamiento.

En 85% de los pacientes que recibieron el esquema con vancomicina el tratamiento fue exitoso, en

**Cuadro 1.** Resultados de los principales estudios aleatorizados que someten a prueba el valor de la vancomicina como tratamiento empírico para fiebre en pacientes con neutropenia

Estudio	Año de publicación	Núm. de pacientes		Grupos de tratamiento	Tasas globales de respuesta (%)	Mortalidad relacionada con la infección	Conclusiones
		Total	Por grupo				
Shenep y col. <sup>11</sup>	1988	101	48 53	Tic/Clv + Amik Tic + Amik + Vm	62 85	No establecida	La Vm debe incluirse rutinariamente como parte del régimen antibiótico empírico inicial debido a la diferencia en el progreso de la bacteremia causada por organismos grampositivos (9 de 48 que recibían Tic/Clv + Amik vs 1 de 53 que recibían Tic + Amik + Vm)
EORTC <sup>12</sup>	1991	747	370 377	Czid + Amik Czid + Amik + Vm	63 76	7 8	Igual mortalidad a pesar de una mejor tasa de respuesta observada con Vm; por lo tanto, la Vm no debe usarse rutinariamente
Ramphal y col. <sup>13</sup>	1992	127	63 64	Czid Czid + Vm	56 61	5 7	El uso de Vm para tratamiento empírico inicial no está indicado
Pico y col. <sup>14</sup>	1993	102	37 32 33	Czid Czid + Amik Czid + Vm	46 28 45	8 4 0	Se recomienda el uso rutinario de la Vm empírica (este estudio tuvo un pequeño número de pacientes y definiciones de respuesta poco comunes)

Amik = amikacina; Clv = clavulanato; Czid = ceftazidima; EORTC = Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer; Tic = ticarcilina; Vm = vancomicina.

comparación con 62% de los que recibieron el régimen comparativo. Uno de los 53 sujetos que recibieron vancomicina y 9 de los 48 que recibieron la combinación de ticarcilina/clavulanato tuvieron bacteremia ( $p = .006$ ), en todos los casos debido a bacterias grampositivas (6, *S. epidermidis*; 4, estreptococos  $\beta$ -hemolíticos). Ambos esquemas de antibióticos fueron bien tolerados. La mortalidad debida a infección no se mencionó y por lo tanto, se asumió que fue de cero. La ausencia de nefrotoxicidad entre los niños que recibieron vancomicina y amikacina fue significativa. En seis pacientes se observaron reacciones que se asemejan al “síndrome del hombre rojo”, pero no se acompañaron de hipotensión. Sin embargo, esta toxicidad se observó con la misma frecuencia después de la administración de placebo-vancomicina. Ningún paciente tuvo pérdida de la audición clínicamente aparente. Se esperaba que el clavulanato con la ticarcilina proporcionarían adecuada cobertura contra organismos grampositivos y evitarían las toxicidades potenciales de la vancomicina, pero, desafortunadamente, éste no fue el caso.

Por lo tanto, los autores concluyeron que la vancomicina debe incluirse rutinariamente como parte del régimen antibiótico empírico inicial para neutropenia febril, especialmente para pacientes en instituciones cancerológicas en los cuales la bacteremia debida a organismos grampositivos es un problema. Los autores consideran que diferir este agente hasta que se aislen organismos grampositivos incrementaría innecesariamente el riesgo de progreso de la bacteremia; por lo tanto, apoyan el uso inicial de la vancomicina. Este estudio y otros fueron la base para los lineamientos de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas publicados en 1990<sup>15</sup> que recomendaron que la vancomicina se incluyera como parte del tratamiento empírico inicial para la neutropenia febril.

#### **TRABAJO DEL GRUPO DE ESTUDIOS CLÍNICOS DE LA ORGANIZACIÓN EUROPEA PARA LA INVESTIGACIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER (EORTC) Y DEL INSTITUTO NACIONAL DE CÁNCER DE CANADÁ**

En 1991 se publicó el trabajo del Grupo de Estudios Clínicos de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) y del Instituto Nacional de Cáncer de Canadá.<sup>12</sup> En ese estudio, los pacientes se distribuyeron aleatoriamente para recibir amikacina más ceftazidima con o sin vancomicina. Éste no fue un estudio doble ciego. La res-

puesta al régimen antibiótico se clasificó como “éxito”, “falla” o “no evaluable”. Una respuesta tenía que mantenerse durante más de cuatro días después de la suspensión del tratamiento. La falla fue “no respuesta al tratamiento empírico”; esto es, que el agente patógeno o la fiebre persistieran y que la condición clínica del paciente no mejorara, requiriendo un cambio en el tratamiento antibacteriano. Obviamente, si el paciente moría debido a la infección primaria, el episodio también se consideraba falla del tratamiento. La adición de agentes antivirales o antifúngicos no se consideró falla del tratamiento.

De 891 pacientes incluidos en el estudio, 144 se excluyeron del análisis, dejando 747 pacientes evaluables. El 76% de los pacientes tenían leucemia aguda y 16% habían recibido trasplante de médula ósea. Por lo tanto, ésta fue una buena prueba de la hipótesis. En 177 pacientes (24%) se observaron infecciones clínicamente documentadas y en 278 (37%) se observaron infecciones documentadas desde el punto de vista microbiológico; 239 tenían bacteremia. En 135 (64%) de los episodios se observó bacteremia causada por agentes grampositivos. El éxito global se registró en 232 pacientes (63%) aleatorizados al grupo sin vancomicina y en 76% de los pacientes que recibieron el régimen con vancomicina ( $p < .001$ ). Las bacteremias debidas a un solo organismo grampositivo respondieron al tratamiento en 29 (43%) de 68 pacientes tratados con el régimen sin vancomicina, en comparación con 48 (72%) de los 67 tratados con vancomicina ( $p = .001$ ). Las otras comparaciones no fueron estadísticamente significativas.

Como los autores señalaron, estos datos parecerían apoyar la ventaja del tratamiento empírico inicial con vancomicina. Esta ventaja parece probable, porque éste no fue un estudio doble ciego, y la vancomicina u ocasionalmente otros antibióticos se añadieron temprano en el curso de la fiebre persistente, particularmente cuando la infección debida a un organismo grampositivo se identificó o se sospechó fuertemente, sobre todo para los pacientes que no recibieron la vancomicina. Esto influyó potencialmente los resultados observados. De hecho, entre los 39 con falla de tratamiento que recibieron el régimen sin vancomicina, 34 tuvieron modificaciones del régimen, y el tratamiento incluyó la adición de vancomicina para 27 pacientes. A los siete pacientes restantes se añadieron antibióticos diferentes a la vancomicina. Estas modificaciones del tratamiento antibiótico ocurrieron mucho más temprano y con más frecuencia para los pacientes que no

recibieron la vancomicina (prueba generalizada de Wilcoxon,  $p < .0001$ ). La proporción de pacientes que continuaron febriles mientras recibían tratamiento diario no fueron significativamente diferente, y la duración de la fiebre fue similar en los dos grupos de tratamiento. Se pensó, por lo tanto, que las modificaciones de tratamiento más frecuentes para los pacientes que recibieron el régimen sin vancomicina probablemente reflejaron la posibilidad de los médicos de añadirla, mientras que las posibilidades de añadir otros antibióticos al esquema con vancomicina fueron mucho menores.

La nefrotoxicidad fue más frecuente en los pacientes que recibieron vancomicina (6 vs 2%;  $p = .02$ ). La hipocaliemia, la toxicidad hepática y el rash cutáneo ocurrieron más frecuentemente entre los pacientes que no la recibieron. No hubo diferencias en la frecuencia de ototoxicidad. Ningún paciente murió de bacteremia debida a un organismo grampositivo durante los primeros tres días de tratamiento, independientemente del régimen.

De acuerdo con los autores, los resultados de este estudio prospectivo indican que los pacientes con granulocitopenia que no responden al tratamiento antibiótico empírico inicial pueden ser tratados exitosamente para infecciones por agentes grampositivos mediante la adición de vancomicina después de la identificación del organismo causal. Concluyeron que, debido a que el uso rutinario de la vancomicina se asoció con mayor costo y mayor riesgo de nefrotoxicidad, su uso en pacientes con granulocitopenia debe limitarse a aquellos cuyas infecciones se deben a estafilococos resistentes a la meticilina o a bacterias grampositivas susceptibles que aún no responden al tratamiento empírico inicial. También recomendaron que en los centros en los cuales la mayor parte de las infecciones se deben a bacterias grampositivas, es probable que la vancomicina deba incluirse en el régimen empírico inicial.

#### VANCOMICINA Y CEFTAZIDIMA: ESTUDIO PROSPECTIVO ALEATORIZADO

Ramphal y col.,<sup>13</sup> de la Universidad de Florida, Gainesville, publicaron los resultados de otro estudio prospectivo aleatorizado que comparó los resultados de la ceftazidima sola vs ceftazidima más vancomicina como tratamiento empírico para fiebre en pacientes con neutropenia. El protocolo permitió la posterior adición de vancomicina a la ceftazidima cuando estaba

indicado. Un total de 129 pacientes se incluyeron en el estudio, de los cuales 127 se consideraron evaluables. Las dos estrategias de tratamiento proporcionaron resultados casi idénticos en todas las categorías de resultados, y un número similar de pacientes respondieron en los primeros cuatro días de tratamiento, pero otro 19% de los pacientes que recibían ceftazidima respondieron a la vancomicina adicional. Nueve infecciones debidas a organismos grampositivos requirieron la adición de la vancomicina para alcanzar una respuesta. Entre un total de 35 pacientes con infecciones debidas a organismos grampositivos, 13 permanecieron febriles, aun mientras recibían tratamiento combinado. Al final, la vancomicina fue requerida por casi 60% de los pacientes aleatorizados para recibir monoterapia.

El retraso en la adición de la vancomicina resultó en reacciones tóxicas estadísticamente menores (rash y mayores concentraciones de creatinina) entre los pacientes que recibieron el régimen de monoterapia (6 de 63 vs 19 de 64;  $p = .02$ ). Todos los pacientes que experimentaron nefrotoxicidad leve también estaban recibiendo amfotericina B, lo que hace que estos datos sean, de alguna manera, difíciles de interpretar. Con base en los resultados de su estudio junto con los de otros estudios previamente descritos, los autores consideraron que continuar el uso de la vancomicina como parte del tratamiento antibiótico empírico no estaba indicado.

#### IDENTIFICACIÓN TEMPRANA DE LOS PACIENTES CON NEUTROPENIA Y EL USO EMPÍRICO DE LA VANCOMICINA

Dompeing y col.<sup>6</sup> analizaron a un subgrupo de un gran estudio clínico que comparó la ceftazidima con piperacilina más tobramicina. Durante este estudio, los pacientes aleatorizados para cualquier grupo del estudio que se pensó tenían una alta probabilidad de infección debida a organismos grampositivos podían añadir vancomicina a su régimen de tratamiento. Un total de 879 pacientes con neutropenia con 1,086 episodios de fiebre se incluyeron en el estudio total, el cual está publicado.<sup>16</sup> Después de que se eliminaron los episodios que no fueron evaluables debido a violación del protocolo o a que los pacientes estaban recibiendo antibióticos antianaerobios, permanecieron 897 episodios valorables. La vancomicina se administró junto con la ceftazidima como tratamiento empírico a 61 pacientes y a 52 pacientes que recibían la combinación empírica de piperacilina más tobramicina.

La mortalidad infecciosa fue similar a la de la población entera del estudio. La bacteremia polibacteriana que involucraba organismos grampositivos ocurrió con el doble de frecuencia entre los pacientes que recibieron la vancomicina desde el principio, y una alta proporción de estos pacientes también tenían bacteremia monomicrobiana debida a organismos grampositivos. Los principales agentes patógenos grampositivos fueron estafilococos coagulasa negativos. Dos pacientes murieron por infección con un organismo grampositivo en las primeras 72 horas de tratamiento empírico. Un paciente que inicialmente recibía la combinación de tobramicina con vancomicina para infección debida a organismos grampositivos murió. En general, la toxicidad fue mayor cuando se administró la vancomicina (RR, 1.6).

La conclusión final de los autores fue que incorporar la vancomicina en el esquema antibiótico empírico inicial o temprano para fiebre en pacientes con neutropenia no era necesario, ni siquiera para sospecha de infección de tejidos blandos asociada con bacteremia por agentes grampositivos. Sin embargo, probablemente aún es fundamental añadirla en centros en los cuales *S. aureus* resistente a la meticilina es un problema endémico importante.

Los resultados de un estudio aleatorizado más reciente efectuado por Pico y col.<sup>14</sup> dieron datos y recomendaciones diferentes. Los autores compararon ceftazidima sola con ceftazidima más amikacina o ceftazidima más vancomicina en 102 pacientes con cáncer y neutropenia febril. El número de pacientes en cada grupo (37, 32 y 33, respectivamente) fue muy pequeño y las definiciones de respuesta fueron muy poco comunes. Por estas razones, la conclusión de los autores de que todos los pacientes con cáncer que tienen neutropenia febril requieren vancomicina es cuestionable.

#### **ENTEROCOCOS RESISTENTES A LA VANCOMICINA**

La ocurrencia de enterococos resistentes a la vancomicina se incrementa en los hospitales y recientemente estos organismos también se han observado en la población con cáncer.<sup>17-20</sup> Este grupo de pacientes es altamente susceptible a colonización y a morbilidad y mortalidad potenciales a partir de estos organismos. Recientemente se ha cuestionado la significancia de los enterococos resistentes a la van-

comicina en pacientes receptores de trasplante de médula ósea porque, a pesar de la presencia de enterococos resistentes a la vancomicina, no se observaron morbilidad ni mortalidad.<sup>21</sup> En 1994 el Consejo Consultivo de Prácticas de Control de Infecciones Hospitalarias en Estados Unidos hizo recomendaciones en relación con los enterococos resistentes a la vancomicina.<sup>22</sup> El primer aspecto en esta lista fue el uso de la vancomicina. Ellos detallaron usos razonables potenciales que en su mayor parte pertenecen a un hospital general, tales como pacientes que reciben profilaxis con vancomicina antes de ciertos procedimientos quirúrgicos que involucran materiales o artefactos protésicos. La lista también mencionó el uso de la vancomicina para tratar organismos grampositivos en pacientes que tienen alergia grave a antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos. En particular, se recomendó que la vancomicina no se use como parte del tratamiento antimicrobiano empírico inicial para neutropenia febril, a menos que la evidencia inicial indique que el paciente tiene una infección causada por microorganismos grampositivos o si un número sustancial de las infecciones en ese hospital en particular están causadas por *S. aureus* resistente a la meticilina. Debido a que muchos esquemas para reducir los enterococos resistentes a la vancomicina no han sido muy exitosos, incluyendo el uso de agentes tales como bacitracina e incluso un buen control de la infección, no es una buena idea sobreusar este agente cuando no es absolutamente necesario. Un aspecto adicional que no apoya el uso de la vancomicina es su toxicidad, la cual incluye nefrotoxicidad y el "síndrome del hombre rojo". Además, el costo de la vancomicina aún es alto en algunos países.

Sin embargo, circunstancias especiales pueden todavía justificar el uso de la vancomicina como parte del tratamiento antibiótico empírico para neutropenia febril, como se sugirió en los lineamientos recientemente publicados (1997) de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas.<sup>7</sup> Estas circunstancias incluyen la sugerencia clínica de infecciones relacionadas con el catéter, la presencia de neumococos específicos conocidos resistentes a la cefalosporina o *S. aureus* resistente a la meticilina, una alta frecuencia de estreptococos viridans en un centro y, posiblemente, después del uso de quimioterapia para cáncer que induce mucositis con agentes como citarabina o 5-fluorouracil. Estas circunstancias especiales siempre deben considerarse para

pacientes y centros individuales. Por otro lado, quizás sea prudente no usar la vancomicina como parte del tratamiento antibiótico empírico estándar para la neutropenia febril en pacientes con cáncer. La vancomicina debe agregarse a pacientes que no responden al tratamiento empírico inicial, particularmente cuando se ha aislado un patógeno grampositivo. Si se aísla un organismo patógeno grampositivo, incluso si el paciente está respondiendo, quizás sea prudente agregar la vancomicina. También puede ser razonable considerar su adición al tratamiento de los pacientes que no responden y en quienes no se han aislado agentes patógenos.

## CONCLUSIONES

Parece que hemos vuelto al mismo punto de partida de la recomendación inicial hecha por Shene y col.<sup>11</sup> para el uso rutinario de la vancomicina como parte del tratamiento antibiótico empírico para neutropenia febril. Recientemente Elting y col.,<sup>4</sup> del Hospital MD Anderson en Houston, han mencionado algunos inconvenientes acerca de no usar vancomicina como parte del tratamiento antibiótico empírico inicial para neutropenia febril en pacientes con cáncer. En una revisión retrospectiva de 909 episodios de bacteremia en pacientes con cáncer y neutropenia incluidos en estudios clínicos durante el periodo de 1980 a 1993, encontraron que los pacientes que no recibieron vancomicina como parte de su tratamiento antibiótico empírico tuvieron un incremento de 25% en la duración del mismo, requiriendo mayor hospitalización con sus inherentes costos financieros y empeoramiento potencial de la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, también notaron que en ese estudio, los pacientes con bacteremia debida a estreptococos □-hemolíticos murieron con más frecuencia cuando la vancomicina no se incluía en el régimen empírico inicial ( $p = .004$ ). La selección de la monoterapia consistente de agentes que pueden tener mejor actividad contra organismos grampositivos (por ejemplo, cefepime, meropenem e imipenem), incluyendo estreptococos viridans, puede proporcionar un enfoque razonable para el paciente con neutropenia; permitiendo mantener a la vancomicina como reserva para organismos grampositivos resistentes. La EORTC está considerando realizar un estudio doble ciego para volver a analizar el papel de la vancomicina. ¿Cambiará esto nuevamente nuestra opinión en el tema? Sólo cuando se disponga de nuevos datos

de estudios efectuados en los últimos años de la década de 1990, podremos poner a descansar, finalmente, el tema.

## REFERENCIAS

- Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, Wiernik PH. *Staphylococcus epidermidis*: An increased cause of infection in patients with granulocytopenia. Ann Intern Med 1982;96:503-8.
- EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Gram-positive bacteremia in granulocytopenic cancer patients. Eur J Cancer 1990;26:569-74.
- Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: A case-control study of predisposing factors. Clin Infect Dis 1992;14:1201-7.
- Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KVI, 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.
- Press OW, Ramsey PG, Larson EB, Fefer A, Hickman RO. Hickman catheter infections in patients with malignancies. Medicine 1984;63:189-200.
- Dompeling EC, Donnelly JP, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, De Pauw BE. Early identification of neutropenic patients at risk of gram-positive bacteremia and the impact of empirical administration of vancomycin. Eur J Cancer 1996;32A:1332-9.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis 1997;25:551-73.
- International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Reduction of fever and *Streptococcus* bacteremia in granulocytopenic patients with cancer. A trial of oral penicillin vs a placebo combined with pefloxacin. JAMA 1994;272: 1183-9.
- Bow EJ, Mandel LA, Louie TJ, et al. Quinolone-based antibacterial chemoprophylaxis in neutropenic patients: Effect of augmented gram-positive activity on infectious morbidity. Ann Intern Med 1996;125:183-90.
- Rubin M, Hathorn JW, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Pizzo PA. Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. Ann Intern Med 1988;108:30-35.
- Shene JL, Hughes WT, Roberson PK, et al. Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. N Engl J Med 1988;319:1053-8.
- EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. J Infect Dis 1991;163:951-8.
- Ramphal R, Bolger M, Obion DJ, et al. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: A randomized prospective study. Antimicrob Agents Chemother 1992;36:1062-7.
- Pico JL, Marie JP, Chiche D, et al. Should vancomycin be used empirically in febrile patients with prolonged and profound neutropenia? Results of a randomized trial. Eur J Med

- 1993;2:275-80.
15. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. From the Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990;161:381-96.
16. De Pauw BE, Deresinski SC, Feld R, Lane-Aliman EF, Donnelly JP. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer: A multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 1994;120:834-44.
17. Wade JJ. *Enterococcus faecium* in hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:113-9.
18. Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 1996;335:1445-53.
19. Suppola JP, Volin L, Valtonen VV, Vaara M. Overgrowth of *Enterococcus faecium* in the feces of patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 1996;23:694-7.
20. Henning KJ, Delencastre H, Eagan J, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* on a pediatric oncology ward: Duration of stool shedding and incidence of clinical infection. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:845-7.
21. Philpott NJ, Brownlee R, Morrison D, et al. Vancomycin-resistant enterococci (VRE) on a leukemia/BMT unit [abstract no. 0335]. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(suppl 1):S84.
22. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;44:1-13.

---

## T A L L E R E S D E

# ACTUALIZACIÓN EN INFECTOLOGÍA

---

### **Ciudad de México**

Duración: 390 h

Temario general

### **Monterrey, Mérida, Oaxaca, Guadalajara, Tijuana**

Duración: 10 h

Temario:

- Infecciones nosocomiales
- Tuberculosis
- VIH/SIDA
- Infecciones respiratorias

### INFORMES

Oficina Administrativa de la AMIMC. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán,  
Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, 14000, México, DF.  
Tel./fax: 5513-3899, 5513-7003 y 5573-1200 exts. 2225 y 2303.

---

Por un error, en la revista **Enfermedades infecciosas y microbiología** núm. 1 del 2000 apareció, en la 4<sup>a</sup> de forros, un anuncio del producto Fresofol 1% del laboratorio Fresenius Kabi México, S.A. de C.V., mismo que obviamente no corresponde a la línea terapéutica de esta publicación.