



ARTÍCULO ORIGINAL

Utilidad de la profilaxis con fluoroquinolonas durante la neutropenia grave inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda, en un hospital de referencia de la Ciudad de México con alta prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas

Alejandra Ugarte-Torres,* Angelina Villasis-Keever,* María Elena Hernández-Bribiesca,*
Erick Crespo-Solis,** Guillermo M. Ruiz-Palacios,* José Sifuentes-Osorio,* Alfredo Ponce-de-León-Garduño*

* Departamento de Infectología. ** Clínica de Leucemias Agudas, Departamento de Hemato-Oncología.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Fluoroquinolone prophylaxis utility during chemoradiation induced severe neutropenia in patients with acute leukemia, with fluoroquinolone resistance high prevalence, in a reference hospital in Mexico City

ABSTRACT

Background. The use of fluoroquinolone prophylaxis in patients with cancer and neutropenia has failed to show a significant impact on mortality, despite its usefulness in reducing the incidence of gramnegative bacteremia. However, an increase in grampositive bacteremia and the emergence of resistant colonizing bacteria have consistently been noticed. **Objective.** To determine the impact of prophylaxis with fluoroquinolones on the incidence of bacteremia and mortality in a hospital with high fluorquinolone resistance in Mexico City. **Patients.** We conducted a retrospective and comparative study of patients with acute myeloid (AML) and hybrid (HL) leukemia who received or not prophylaxis with fluoroquinolones and who were attended from January 2000 to December 2003. We reviewed all pertinent clinical and laboratory data of the hematologic malignancies and the febrile episodes. **Results.** A total of 108 febrile episodes of severe neutropenia occurred in 69 patients, with an incidence of 6.5 events/1000 day-patient with neutropenia. The median age was 35 ± 18.3 years and 58% were men; 51 patients had AML (71.8%) and 20 (28.1%) HL. Prophylaxis had been given since the beginning of granulocytopenia in 46 (42.6%) febrile episodes (group 1), where as in 62 no prophylaxis was given (group 2). Of the 46 episodes with prophylaxis, 27 received ciprofloxacin 500 mg qd p.o. and 19, ciprofloxacin 500mg qd po plus fluconazol

RESUMEN

Introducción. La profilaxis con fluoroquinolonas ha mostrado disminución de las bacteriemias por gramnegativos en pacientes con cáncer y neutropenia grave (NG) por quimioterapia, sin impacto relevante en la mortalidad, pero con incremento en el número de bacteriemias por grampositivos y en la colonización por gérmenes resistentes. **Objetivo.** Determinar el impacto de la profilaxis con fluoroquinolonas en la prevención de las bacteriemias por gramnegativos, la emergencia de bacteriemias por gérmenes resistentes, y la mortalidad, en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y neutropenia grave, en un hospital con tasa elevada de resistencia a fluoroquinolonas (50-70%). **Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo y comparativo en el que se analizaron todos los pacientes con LMA y leucemia híbrida (LH) con la información disponible y completa, atendidos entre enero de 2000 y diciembre de 2003. La administración de fluoroquinolonas fue determinada por el médico tratante. **Resultados.** Se evaluaron 108 eventos febriles en 69 pacientes con NG, con una incidencia de 6.5 eventos/1000 días-paciente con NG. La mediana de edad fue 35 ± 18.3 años y 58% fueron hombres. El diagnóstico fue LMA en 51 pacientes (71.8%) y LH en 20 (28.1%). En 46 (42.6%) de los eventos febriles se administró profilaxis (grupo 1), 27 con ciprofloxacino 500 mg/día V.O. y 19 con ciprofloxacino más fluconazol 100 mg/día V.O., y en 62 eventos (57.4%) no se administró profilaxis (grupo 2). La mediana de tiempo de profilaxis fue 8.5 días (intervalo 1-90 días). Ocurrieron 29 bacteriemias (26.8%), con una incidencia de 16.4 episodios / 1000 días de NG, 12 en el grupo 1 y 17 en el 2. En 18/29 casos se aisló un bacilo gramnegativo, con predominio de *Escherichia coli* (siete en grupo 1 y siete en grupo 2). De 21 aislados con pruebas

100 mg qd po. The median duration of prophylaxis was 8.5 days (range 1-90 days). Twenty-nine bacteremias (26.8%) were documented, with an incidence of 16.4 bacteremias/1000 day-patient with neutropenia, 12 (26%) in group 1 and 17 (27.5%) in group 2. Bacteremia was most frequently caused by gram negative organisms (18/29), being *Escherichia coli* (14) the most commonly isolated pathogen, with 7 episodes in each group. Eight (29.6%) of the 21 isolates in which fluoroquinolone susceptibility was tested were ciprofloxacin resistant, 3 in group 1 and 5 in group 2 ($p = 0.58$). Median survival of patients was 38 days in group 1 and 40 days in group 2. ($p = 0.2$); mortality was similar in both groups, 34% and 27%, respectively. **Conclusions.** In a hospital with a high prevalence of fluoroquinolone-resistance, prophylaxis in patients with acute leukemia and severe neutropenia did not prevent febrile episodes and did not have any impact on mortality. However, there was no increase in infections caused by resistant bacteria.

Key words. Neutropenia. Prophylaxis. Antimicrobial resistance.

de susceptibilidad a FQ 8 (29.6%), fueron resistentes, tres en grupo 1 y cinco en grupo 2 ($p = 0.58$). La media de supervivencia fue de 38 días, 29 días en grupo 1 y 40 días en grupo 2 ($p = 0.2$), con una tasa de mortalidad de 34% y 27%, respectivamente. **Conclusiones.** En un hospital con resistencia elevada a fluoroquinolonas, la profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes con LMA y NG post-quimioterapia no previno eventos febriles ni disminuyó la mortalidad; tampoco aumentó el número de infecciones por gérmenes resistentes.

Palabras clave. Neutropenia. Profilaxis. Resistencia antimicrobiana.

ANTECEDENTES

Las bacteriemias en los pacientes con cáncer y neutropenia son una causa importante de los episodios febriles y ocasionan complicaciones graves y una elevada mortalidad.¹ El principal sitio de origen de las bacteriemias en los pacientes neutropénicos es el tubo digestivo,² probablemente facilitado por el daño a mucosas causado por la quimioterapia. Por ello, desde hace varias décadas se ha empleado la profilaxis con diversos antimicrobianos.³ Dado que las fluoroquinolonas tienen espectro antimicrobiano amplio, buena biodisponibilidad y suelen ser bien toleradas por el paciente, se han utilizado ampliamente en la profilaxis de las infecciones bacterianas en estos pacientes.⁴ Cruciani^{5,6} y Engels⁷ han realizado tres meta-análisis de estudios controlados para evaluar la utilidad de las fluoroquinolonas como profilaxis de episodios febriles en pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia. En ellos encontraron que la profilaxis disminuyó el número de bacteriemias por gérmenes gramnegativos, a pesar de que el número de eventos febriles y la mortalidad no se modificaron.

Una de las consecuencias de la profilaxis con fluoroquinolonas ha sido el incremento de las bacteriemias por gérmenes grampositivos, así como el aumento en el número de infecciones por bacterias resistentes y fungemias.^{8,9} Los estafilococos coagulasa negativa son los gérmenes más frecuentemente reportados en todo el mundo.⁹ Debido a que las fluoroquinolonas no tienen buena actividad contra estos microorganismos y a la rápida emergencia de resistencia, la utilidad de estos antimicrobianos para la

profilaxis es controversial y por ello los expertos no recomiendan su uso rutinario en los pacientes neutropénicos.¹⁰ En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán sabemos que existe una prevalencia elevada de resistencia a fluoroquinolonas en los gérmenes gramnegativos, la cual ha aumentado durante los últimos años. Kato, *et al.*¹¹ encontraron que los aislados de *Escherichia coli* de sangre incrementaron su resistencia a ciprofloxacino de 18% a 45% en el periodo de 1995 a 2000, y la tasa de resistencia de *Enterococcus faecium* fue de 65% en 2003. El objetivo de este trabajo es describir la utilidad de las fluoroquinolonas en la prevención de bacteriemias por gérmenes gramnegativos en pacientes neutropénicos con leucemia aguda, así como su impacto en la mortalidad y en el desarrollo de bacteriemias causadas por cepas resistentes, en un hospital con tasa elevada de resistencia a fluoroquinolonas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo y comparativo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, hospital de referencia de 200 camas en la Ciudad de México. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) que fueron atendidos de enero de 2000 a diciembre de 2003. Se compararon los pacientes que recibieron profilaxis antimicrobiana (grupo 1) con aquellos que no la recibieron (grupo 2). Se evaluaron las siguientes variables: edad, género, fecha de diagnóstico de la leucemia, tipo y duración de la quimioterapia, esta-

do de la leucemia al momento del evento de neutropenia grave, uso de profilaxis antimicrobiana, esquema utilizado y tiempo de uso, duración de la neutropenia grave, estancia en la Unidad de Terapia Intensiva, foco infeccioso, aparición de bacteriemia, resistencia a fluoroquinolonas en los gérmenes aislados en sangre, duración de la hospitalización y mortalidad durante el evento agudo. La administración de profilaxis con fluoroquinolonas fue determinada de acuerdo al criterio de los médicos tratantes.

A los pacientes que desarrollaron fiebre, con o sin foco evidente de infección, se les tomaron por lo menos dos hemocultivos. Se utilizaron medios de cultivo BD BACTEC PLUS + aerobic/F® (Becton Dickinson, Cockesville, MD, EE.UU.), los cuales fueron incubados en el sistema automatizado BACTEC 9200 (Becton Dickinson, Cockesville, MD, EE.UU.).

Definiciones

Se definió como evento febril a la presencia de temperatura axilar ≥ 38.2 °C asociada o no a otros

datos de infección en algún sitio o de respuesta inflamatoria sistémica; leucemia en remisión, si no se encontraban células neoplásicas en el último aspirado de médula ósea y en el frotis de sangre periférica; neutropenia grave, a la cuenta total de neutrófilos ≤ 500 cel/mm³ y neutropenia profunda, una cuenta ≤ 100 cel/mm³; bacteriemia, como la presencia de uno o varios gérmenes gramnegativos en al menos un hemocultivo o el aislamiento de un grampositivo en sangre en dos o más hemocultivos. Se consideró como el sitio primario de infección y como probable causa del evento febril, aquel evento considerado por el médico tratante, acompañado de signos y/o síntomas sugerentes de un foco infeccioso asociado a alteraciones de exámenes de laboratorio o estudios de imagen, confirmados o no por aislamiento de algún microorganismo en las muestras clínicas tomadas del sitio afectado. Se definió como muerte relacionada a la infección si aparecía en primer lugar como causa de muerte en el certificado de defunción o en la nota de defunción escrita por el médico tratante, alguno de los siguientes términos: sepsis o choque séptico.

Cuadro 1. Características de los pacientes durante los eventos de neutropenia grave febril.

Variable	Profilaxis		Todos	p
	Sí	No		
Pacientes (total)	24	44	68	
Eventos de neutropenia + fiebre (total)	46	62	108	
Eventos por paciente, mediana (intervalo)	1 (1-7)	1 (1-6)	1 (1-7)	0.09
Edad, [^] mediana (intervalo)	46.5 (16-84)	39 (18-82)	42 (16-84)	0.6*
Género femenino, n(%)	15 (62.5)	18 (40.9)	33 (48.5)	0.13
Diagnóstico				
Leucemia mieloide aguda	20 (83.3)	28 (63.6)	48 (70.6)	0.4
Leucemia híbrida	4 (16.7)	16 (36.4)	20 (29.4)	
Leucemia en remisión	8 (17.3)	14 (22.5)	22 (20.3)	
Duración de la hospitalización (días)*	15 $\pm$ 12.23	20 $\pm$ 17.1	18 $\pm$ 15.3	0.14
Tiempo entre QT y NG* días, mediana (intervalo)	15.33 (1-71)	11.5 (1-54)	13.1 (1-71)	0.6*
Neutrófilos totales, mediana (intervalo)	139 (1-476)	101 (1-496)	117 (1-496)	0.6*
Neutropenia profunda, n (%)	28 (60)	46 (74)	74 (68.5)	0.1
Hemoglobina g/dL	8.2 $\pm$ 2.1	8.3 $\pm$ 1.7	8.2 $\pm$ 1.9	0.3
Plaquetas 1000/mm ³	35 $\pm$ 100.7	38 $\pm$ 62.4	37 $\pm$ 80.5	0.1
Uso de factor estimulante de colonias de granulocitos, n (%)	11 (23)	8 (12)	19 (17.6)	0.1
Duración de neutropenia,** media $\pm$ DS	18 $\pm$ 28.3	15 $\pm$ 23	16 $\pm$ 25.6	0.8
Duración de la profilaxis, mediana (intervalo)13.5 (1-90)	NA	NA	NA	
Duración > 7días, n (%)	26 (56.5)	NA	NA	NA
Bacteriemia, n (%)	12 (26)	17 (27.4)	29 (26.8)	0.5
Gérmenes resistentes, ⁺ n (%)	3 (14)	5 (23)	8 (38)	0.5
Muerte, n (%)	16 (34.7)	17 (27.4)	33 (30.5)	0.5
Muerte secundaria a infección, n (%)	9 (19.5)	9 (14.5)	18 (16.6)	0.6

[^] Mediana (intervalo). * U de Mann-Whitney. * QT = quimioterapia. NG= neutropenia grave. ** Definida como neutrófilos totales menor o igual a 100 cel/mm³. ⁺ Sólo se consideraron los gérmenes que son potencialmente susceptibles a fluoroquinolonas (n = 21).

Identificación y susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos aislados

Los gérmenes aislados de sangre fueron identificados con el sistema automatizado Vitek® (bioMérieux, Durham, NC, EE. UU.), y la susceptibilidad antimicrobiana fue determinada con el sistema automatizado Vitek® (bioMérieux) según las recomendaciones del National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).¹²

Análisis estadístico

Para la descripción de los datos se utilizaron porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión. Se analizaron las diferencias entre los dos grupos utilizando las pruebas de χ^2 , *T* de Student y *U* de Mann-Whitney de acuerdo a la distribución de las variables. La sobrevida media fue estimada por el método de *Kaplan-Meyer*. Se evaluaron los factores de riesgo de muerte utilizando medidas de asociación como razón de momios e intervalos de confianza a 95%. Las variables con $p \leq 0.15$ se incluyeron en un análisis de regresión logística. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado de valor estadístico significativo.

RESULTADOS

Durante los cuatro años de estudio se evaluaron 87 pacientes con diagnóstico de LMA, de los cuales se obtuvo información completa en 71 (81.6%). De éstos, sólo dos pacientes no presentaron eventos de neutropenia grave durante el periodo de evaluación; ninguno de ellos había recibido profilaxis.

Características de los pacientes

La media de edad de los 71 pacientes evaluados fue de 35 ± 18.3 años y 58% fueron hombres. El diagnóstico de la enfermedad subyacente fue LMA en 51 pacientes (71.8%) y leucemia híbrida en 20 (28.1%). De los 71 pacientes, 69 desarrollaron por lo menos un evento de neutropenia grave febril (95.7%). Se observaron en total 108 eventos febriles, con una incidencia de 61.5 eventos/1000 días-paciente con neutropenia grave; la media de eventos febriles por paciente fue de 1.78 (intervalo de uno a siete eventos/paciente). En 46 (42.6%) de los 108 eventos los pacientes habían recibido profilaxis desde el inicio de la neutropenia. En 27 (58%) eventos se administró profilaxis con ciprofloxacino 500 mg/día V.O. y

en 19 (42%) episodios se administró además fluconazol 100 mg/día. La mediana de duración de profilaxis fue de 8.5 días (intervalo 1-90 días). En 41 episodios (38%), los pacientes habían recibido profilaxis por lo menos tres días.

Características de los pacientes durante los eventos de neutropenia grave febril

La cuenta total de neutrófilos y la duración de la neutropenia al momento del evento febril fueron similares en los dos grupos. Se utilizó factor estimulante de colonias de granulocitos en 17% de los pacientes (23.9% en el grupo que había recibido profilaxis y 12.9 % del grupo sin profilaxis, $p = 0.1$). La duración de la hospitalización por los eventos febriles fue en promedio de $18 (\pm 15.3)$ días, similar para los dos grupos. Sólo ocho pacientes (7%) requirieron hospitalización en la unidad de cuidados intensivos por la gravedad del problema infeccioso; tres de ellos habían recibido profilaxis ($p = 0.5$) (Cuadro 1).

Características de los gérmenes aislados de sangre

Se documentaron 29 bacteriemias en los 108 eventos febriles (26.8%), con una incidencia de 16.4 bacteremias/1000 días de neutropenia grave. En el cuadro 2 se describen la distribución de las bacteriemias y la resistencia a fluoroquinolonas en ambos grupos.

Los gérmenes más frecuentemente aislados fueron bacilos gramnegativos, siendo el más frecuente *Escherichia coli* (14 aislados), distribuidos de forma homogénea entre los dos grupos (siete vs siete). Sólo ocurrió un episodio de bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* (paciente sin profilaxis). Encontramos nueve episodios de bacteriemia por cocos grampositivos, siendo más frecuente *Staphylococcus epidermidis* (tres aislados). Ocurrieron dos episodios de fungemia por *Candida tropicalis*, uno en cada grupo. De los gérmenes aislados, sólo 21 requirieron susceptibilidad antimicrobiana a fluoroquinolonas, ocho de ellos (38%) fueron resistentes, tres en el grupo 1 y cinco en el grupo 2 ($p = 0.58$).

Mortalidad

La mortalidad global durante la hospitalización fue de 30.6% (34% y 27% en pacientes con y sin profilaxis respectivamente; $p = 0.5$). Las muertes relacionadas a infección ocurrieron de forma similar entre los pacien-

Cuadro 2. Gérmenes aislados de bacteriemia y frecuencia de resistencia a ciprofloxacino entre pacientes con leucemia mieloide aguda, con o sin profilaxis con fluoroquinolonas.

Germen	No-profilaxis		Profilaxis	
	n	% R ⁺	n	% R ⁺
Bacilos gramnegativos				
<i>Escherichia coli</i>	7	42	7	57
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	-	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	1	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	-	1	0
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-	1	0
Cocos grampositivos				
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	2	0
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	NA	1	NA
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	-	1	NA
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	NA	-	-
<i>Enterococcus faecium</i>	-	-	2	100
Levaduras				
<i>Candida tropicalis</i>	1	NA	1	NA

NA: No aplica, el germen aislado no es potencialmente susceptible a ciprofloxacino. R⁺: resistente.

tes con y sin profilaxis (19.6% y 14.5%). La sobrevida media global fue de 38 días, de 29 días para el grupo con profilaxis y de 40 días para el grupo sin profilaxis ($p = 0.2$) (Figura 1). Después del análisis univariado, encontramos como factores de riesgo de muerte: edad > 65 años (RM 4.2, IC 95% 1.4-12.3, $p = 0.03$), el tener un evento único de neutropenia febril (RM 2.4, IC 95% 1.04-5.5, $p = 0.032$), la falta de remisión de la leucemia (RM 5.6, IC 95% 1.2-25.7, $p = 0.01$) y la estancia en UTI (RM 8, IC 95% 0.9-19.1, $p = 0.05$). En el análisis multivariado, las únicas variables asociadas de manera independiente a muerte fueron edad > 65 años (OR 3 IC 95% 1.1-10, $p = 0.027$) y recaída de la enfermedad de base (OR 4, IC 95% 1.0-22, $p = 0.033$).

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio demuestran que 96% de los pacientes con leucemia mieloide aguda, que son sometidos a quimioterapia, desarrollan fiebre, y que estos eventos requieren ser prevenidos. En un hospital como el nuestro en el que la prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas entre los gérmenes gramnegativos es tan alta como 50 a 70%, lleva a la pregunta si este esquema sigue siendo útil para la prevención de las bacteriemias en los pacientes neutropénicos. En este estudio encontramos que las bacteriemias causadas por gérmenes gramnega-

tivos en pacientes con leucemia siguen siendo las más frecuentes en nuestro hospital. El uso de fluoroquinolonas no demostró ser útil para prevenir las bacteriemias, ya que se presentaron en la misma proporción entre pacientes con y sin profilaxis. Afortunadamente no encontramos incremento en la resistencia a fluoroquinolonas entre las cepas aisladas de sangre de estos pacientes, así como tampoco incremento de fungemias. Por otro lado, el uso de profilaxis con fluoroquinolonas no se asoció a diferencias en la duración de la estancia hospitalaria ni en mayor sobrevida.

Sabemos que las infecciones son causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes neutropénicos.¹ La preocupación por prevenir los eventos de fiebre en estos pacientes ha llevado a probar diferentes estrategias de prevención. La más empleada ha sido la “descontaminación intestinal”, desarrollada por van der Waaij, *et al.*¹³ en los años setenta, y posteriormente se introdujo el uso de las fluoroquinolonas con el objetivo de prevenir bacteriemias en pacientes con neutropenia.¹⁴⁻¹⁹

La mayoría de los estudios realizados con fluoroquinolonas fueron llevados a cabo entre los años ochenta y principios de los noventa^{20,22} cuando posiblemente la resistencia a fluoroquinolonas no se había incrementado y diseminado a nivel mundial, como ahora la conocemos.¹¹ Esta alta frecuencia de resistencia ha sido el argumento de algunos autores para explicar la falta de efectividad de las fluoroquinolonas para prevenir las bacteriemias en la última década.^{23,24} Sin embargo, recientemente se publicó un estudio en un centro con incidencia alta de resis-

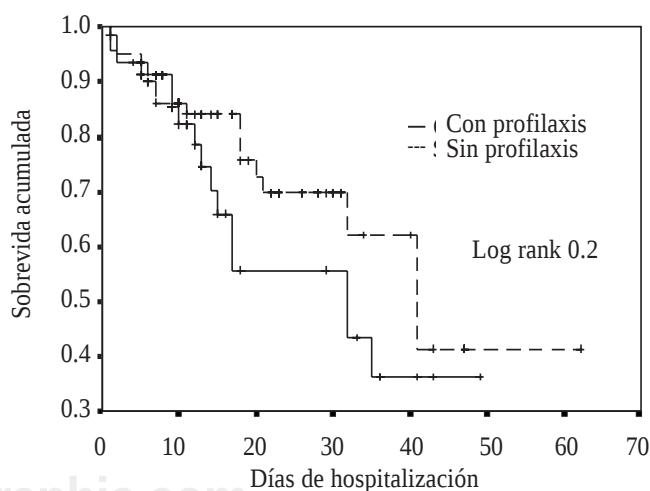


Figura 1. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier durante los eventos de neutropenia grave febril en pacientes con leucemia mieloide aguda con y sin profilaxis.

Cuadro 3. Análisis univariado de factores de riesgo para muerte durante los eventos de neutropenia grave febril, en pacientes con leucemia aguda mieloide con y sin profilaxis con fluoroquinolonas.

Variable	Muerte		RM (IC 95%)	p
	Sí (N = 33) n (%)	No (N = 75) n (%)		
>65 años	10 (30.3)	7 (9.3)	4.2 (1.4-12.3)	0.008
Género masculino	17 (51.5)	46 (61.3)	0.6 (0.2-1.5)	0.2
LMA	22 (66.6)	39 (52)	1.8 (0.7-4.3)	0.11
Único evento de neutropenia grave y fiebre	18 (54.5)	25 (33.3)	2.4 (1.04-5.5)	0.032
Leucemia en recaída	31 (93.9)	55 (73.3)	5.6 (1.2-25.7)	0.01
Neutropenia profunda	22 (66.6)	52 (69.3)	0.88 (0.36-2.1)	0.47
Profilaxis	16 (48.4)	30 (40)	1.4 (0.6-3.2)	0.2
Profilaxis con ciprofloxacino	7 (21.2)	20 (26.6)	0.7 (0.27-1.9)	0.36
Profilaxis con ciprofloxacino/fluconazol	9 (27.2)	10 (13.3)	2.4 (0.8-6.7)	0.07
Duración de profilaxis >7 días	12 (36.3)	14 (18.6)	4 (0.9-17.0)	0.05
FECC ⁺	5 (15.1)	14 (18.6)	0.7 (0.2-2.3)	0.4
Bacteriemia	9 (27.2)	20 (26.6)	1.03 (0.4-2.5)	0.56
Bacteriemia con germen resistente a fluoroquinolonas*	3 (9)	5 (6.6)	1.5 (0.2-9.4)	0.5
Estancia en UTI	5 (15.1)	3 (4)	4.2 (0.9-19.1)	0.05

* Únicamente se consideraron los 21 aislados potencialmente susceptibles a ciprofloxacino. FECC⁺: factor estimulante de colonias de granulocitos. RM: razón de mo-
mios. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

tencia a fluoroquinolonas encontrando que aun utilizando este mismo grupo de antibióticos se logran prevenir las bacteriemias por gérmenes gramnegativos.²⁵

En nuestro estudio no documentamos diferencias en la frecuencia de bacteriemias por gérmenes gramnegativos entre los pacientes con y sin profilaxis. Diferentes autores han encontrado resultados opuestos. Gómez²⁶ analizó una población con alta resistencia a fluoroquinolonas y encontró una frecuencia similar de bacteriemias en pacientes que habían recibido profilaxis con ciprofloxacino comparado con pacientes en el tiempo en que esta práctica se suspendió. Sin embargo, la resistencia a ciprofloxacino entre los aislados de bacteriemia de *E. coli* se incrementó de forma dramática en el grupo que recibió profilaxis, de 12% a 87%. Por otro lado, existen otros estudios publicados donde se documentó un incremento en la frecuencia de bacteriemias por gramnegativos al suspender la profilaxis.^{27,28} Si bien en nuestro estudio no encontramos este incremento en la resistencia, esto pudiera ser reflejo de un corto periodo de estudio para ver reflejado este cambio en la susceptibilidad.

Una de las principales consecuencias documentadas con el uso de fluoroquinolonas en la profilaxis es el incremento de bacteriemias causadas por gérmenes grampositivos, en especial *estreptococos* y *estafilococos* coagulasa negativa, probablemente por la falta de efectividad de ciprofloxacino contra estos

microorganismos.^{12,29} En nuestro estudio no documentamos incremento de las bacteriemias por grampositivos en ninguno de los dos grupos, situación similar a la encontrada para las candidemias.

Nuestros resultados no demostraron ningún efecto benéfico de la profilaxis en la sobrevida. Los estudios realizados hasta antes de 2005, no habían demostrado mejoría en la sobrevida en los pacientes con profilaxis, sin embargo no se habían diseñado para contestar esa pregunta, principalmente por el número reducido de pacientes que incluían. Recientemente se publicaron dos estudios clínicos controlados con el suficiente número de pacientes para evaluar el efecto de la profilaxis en la morbilidad y mortalidad asociada a infección. El primero fue realizado en 760 pacientes hospitalizados con leucemias agudas, tumores sólidos o linfomas con riesgo de neutropenia inducida por quimioterapia³⁰ y el segundo en 1565 pacientes con tumores sólidos y linfomas.³¹ Ambos estudios evaluaron el efecto de levofloxacino comparado con placebo y se encontró disminución en la incidencia de fiebre, 20% en el primero (85% en el grupo placebo vs. 65% en el grupo de levofloxacino, $p = 0.001$) y 29% en el segundo ($p < 0.001$). Se logró reducción de bacteriemias, en especial por gramnegativos, con apenas significancia estadística para grampositivos. Asimismo se observó disminución en el costo de uso de antibióticos en los pacientes con profilaxis en el primer estudio y en el riesgo de hospitalización en el segundo. Sin em-

bargo, en cuanto a la mortalidad relacionada a infección, al igual que en estudios previos, no se pudo documentar ningún beneficio en ninguno de los dos estudios.

Nuestros resultados, a pesar del bajo número de pacientes, apoyan las recomendaciones actuales,¹ es decir, evitar el uso rutinario de profilaxis con fluoroquinolonas para la prevención de los eventos febriles en los pacientes con neutropenia grave inducida por quimioterapia y leucemia mieloide aguda, ya que no observamos mejoría en la sobrevida ni efecto en la duración de la hospitalización. Una estrategia útil sería analizar la colonización intestinal de los pacientes sometidos a quimioterapia para una mejor selección de esquemas de profilaxis en hospitales con prevalencia elevada de resistencia a fluoroquinolonas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al personal del Laboratorio de Microbiología del Departamento de Infectología del IN-CMNSZ por su valiosa contribución para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

- Kerr K. The prophylaxis of bacterial infections in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemotherapy* 1999; 44: 587-91.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3030-51.
- Tattershall M, Spiers A, Darrell J. Initial therapy with combination of five antibiotics in febrile patients with leukaemia and neutropenia. *Lancet* 1972; 299: 162-6.
- Del Favero A, Menichetti F. The new fluorinated quinolones for antimicrobial prophylaxis in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1993; 29A (Suppl. 1): 2-6.
- Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, et al. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 4: 795-805.
- Cruciani M, Malena M, Bosco O, Nardi S, Serpelloni G, Mengoli C. Reappraisal with meta-analysis of the addition of gram-positive prophylaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4127-37.
- Engels EA, Lau J, Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1179-87.
- Dejace P, Klastersky J. Emergence of resistance as a consequence of antimicrobial prophylaxis in immunocompromised patients. *Scand J Infect Dis* (Suppl.) 1986; 49: 165-71.
- Kanamaru A, Tatsumi Y. Microbiological data for patients with febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (Suppl. 1): S7-S10.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
- Kato M, Bautista A, Rolon M, et al. Increasing trend of antimicrobial drug-resistance in organisms causing bacteremia at a tertiary-care hospital: 1995 to 2000. *Rev Invest Clin* 2003; 55: 600-5.
- NCCLC. Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Approved standard. Sixth edition. 2004, volume 23, number 2. M7-A6, p. M100-S14.
- van der Waaij D, Berghuis JM. Determination of the colonization resistance of the digestive tract of individual mice. *J Hyg (Lond)* 1974; 72: 379-87.
- Rozemberg-Arska M, Dekker AW, Verhoef J. Ciprofloxacin for selective decontamination of the alimentary tract in patients with acute leukemia during remission induction treatment: the effect on fecal flora. *J Infect Dis* 1985; 152: 104-7.
- Maschmeyer G, Haralamble E, Gaus W, et al. Ciprofloxacin and norfloxacin for selective decontamination in patients with severe granulocytopenia. *Infection* 1988; 2: 98-104.
- Van der Auwera P, Gerain J. Use of the quinolones in the prophylaxis and treatment of granulocytopenic immunocompromised cancer patients. *Drugs* 1993; 45 (Suppl 3): 81-90.
- Del Favero A, Menichetti F. The new fluorinated quinolones for antimicrobial prophylaxis in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1993; 29A (Suppl. 1): 2-6.
- Cromer M, Akard L, Blanck, Allen S. Infection prevention in severely myelosuppressed patients: a comparison between ciprofloxacin and a regimen of selective antibiotic modulation of intestinal flora. *Am J Med* 1994; 4: 35-41.
- D'Antonio D, Piccolomini R, Iacone A, et al. Comparison of ciprofloxacin, ofloxacin and pefloxacin for the prevention of bacterial infection in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1994; 4: 837-44.
- Bar W, Welling GW, Kurrie E. Effects of selective oral antimicrobial prophylaxis and systemic antibiotics on the fecal flora and beta-aspartylglycine concentration in patients with acute leukemia. *AP-MIS* 1989; 8: 705-14.
- Brodsky AL, Minissale CJ, Melero MJ, Sanchez Avalos JC. Prophylaxis with fluoroquinolones in patients with neutropenia. *Medicina (B Aires)* 1993; 3: 401-7.
- Imrie K, Prince H, Couture F, Brandwein J, Keating A. Effect of antimicrobial prophylaxis on hematopoietic recovery following autologous bone marrow transplantation: ciprofloxacin versus cotrimoxazole. *Bone Marrow Transpl* 1995; 15: 267-70.
- Catarralá J, Fernandez-Sevilla A, Tubau F, Callis M, Gudiol F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 557-60.
- Peña C, Albareda JM, Pallarés R, Pujol M, Tubau F, Ariza J. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in blood stream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 520-4.
- Kern WV, Klose K, Jellen-Ritter AS, et al. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 111-8.
- Gómez L, Garau J, Estrada C, et al. Ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute leukemia and granulocytopenia in an area with high prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *Cancer* 2003; 97: 419-24.
- Martino R, Subira M, Altés A, López R, Sureda A, Domingo-Albo A, Pericas R, S. Brunet. Effect of discontinuing prophylaxis with norfloxacin in patients with hematologic malignancies and severe neutropenia. A matched case-control study of the effect on infectious morbidity. *Acta Haematol* 1998; 99: 206-11.
- Reuter S, Kern WV, Sigge A, Döhner H, Marre R, Kern P, von Baum H. Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1087-93.

29. Rubinstein E, Potgieter P, Davey P, Norrby SR. The use of fluoroquinolonas in neutropenic patients-analysis of adverse effects. *J Antimicrob Chemother* 1994; 34: 7-19.
30. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 977-87.
31. Cullen M, Neil, S, Billingham L, Gaunt C, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 335: 988-98.

Reimpresos:

Dr. Alfredo Ponce-de-León-Garduño

Departamento de Infectología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán
Vasco de Quiroga No. 15
Col. Sección XVI,
14080, México, D.F.
Tel.: 5487-0900 Ext. 2172.
Correo electrónico: alfredop@quetzal.innsz.mx

*Recibido el 16 de diciembre de 2005.
Aceptado el 20 de septiembre de 2006.*

www.medigraphic.com