

L. M. GAVIRIA

## Impacto clínico de la profilaxis con levofloxacino en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas

### Clinical impact of levofloxacin prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies

El uso de regímenes de quimioterapia de alta intensidad y densidad de dosis, principalmente en el curso del tratamiento de las leucemias agudas, los linfomas no Hodgkin de alto grado y durante el trasplante de progenitores hematopoyéticos, pone a los pacientes hematológicos en riesgo de desarrollar neutropenia severa de duración prolongada y por lo tanto de sufrir complicaciones infecciosas con su consecuente morbimortalidad. La neutropenia es definida como el recuento absoluto de neutrófilos menor de 1500, sin embargo las condiciones que más aumentan los riesgos de infecciones en los pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a quimioterapia son especialmente la neutropenia severa (neutrófilos menores de 500), la profunda (neutrófilos menores de 200) y la prolongada (que se extiende por un periodo mayor a 7-10) días (1, 2). Los cuidados generales como el aislamiento preventivo, la higiene de manos, el uso de filtros HEPA y la dieta cocida, buscan disminuir el riesgo de infección en estos pacientes junto con el uso profiláctico de antibióticos, antivirales y antifúngicos.

Aproximadamente un 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a quimioterapia de inducción desarrollan neutropenia febril como complicación, sin embargo en casi el 50% de los casos el origen de la fiebre es desconocido y tan sólo en 20-30% se logra hacer establecer un probable foco pulmonar, gastrointestinal o en piel (3, 4). En Colombia existe poca información sobre la frecuencia, los aislamientos microbiológicos y los perfiles de susceptibilidad de los microorganismos aislados de los pacientes con neutropenia febril posquimioterapia (5). Según estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología, la neutropenia febril corresponde al 25-30% de las infecciones asociadas al cuidado de la salud de la institución, siendo el tipo más frecuente la bacteremia y predominando el aislamiento de bacilos gram

negativos como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* (6, 7).

La profilaxis antibiótica busca reducir las complicaciones infecciosas durante el curso de la neutropenia posquimioterapia. El uso de la misma no es extendido e indiferencial, sino que se aplica a aquellas poblaciones de pacientes de alto riesgo para infección y desarrollo de complicaciones como los que presentan neutropenia severa y prolongada, durante las inducciones a remisión de leucemias agudas, las quimioterapias de alta intensidad o de rescate de los linfomas no Hodgkin y la aplasia poscondicionamiento de los trasplantes de médula ósea (2, 8). Generalmente son usadas fluoroquinolonas con el fin de cubrir bacilos gram negativos, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, ya que son los más virulentos y producen complicaciones más graves en estos pacientes (2). Sin embargo, el uso de fluoroquinolonas como profilaxis (ciprofloxacino o levofloxacino los más estudiados) ha sido controvertido, por los potenciales riesgos de desarrollar colonización e infección por gérmenes resistentes y por algunos resultados disímiles entre los estudios realizados. La profilaxis antibiótica ha sido eficaz para disminuir las tasas de infección clínica y microbiológicamente documentadas así como la frecuencia de neutropenia febril, estancia hospitalaria y mortalidad global. Por el contrario, la mortalidad por infección no tuvo reducciones significativas en todos los estudios y en algunos se evidenció un incremento en las bacteremias por cocos gram positivos y hongos (9-15). Las guías de la IDSA y NCCN recomiendan el uso de levofloxacino (500 mg vía oral cada día) en pacientes de alto riesgo (2, 8), teniendo siempre presente la prevalencia local de resistencia de los bacilos gram negativos a las fluoroquinolonas y realizando un seguimiento estrecho de la misma. En Colombia las guías de práctica clínica del Ministerio de Salud

---

Ver artículo: página 235

Dra. Lina María Gaviria Jaramillo: Especialista en Medicina Interna Universidad de Antioquia. Especialista en Hematología Pontificia Universidad Católica de Chile. Hematóloga Fundación Colombiana de Cancerología Clínica Vida. Medellín (Colombia).

E-mail: lina.gaviria.jillo@hotmail.com, lmgaviri@uc.cl

publicadas en 2012 desaconsejan el uso de la profilaxis con fluoroquinolonas basados en las altas tasas de resistencia de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* a estos antibióticos en la población local y nacional (5).

En este número de la revista, Osuna y colaboradores nos presentan un estudio con importantes aportes al conocimiento de la epidemiología local en cuanto al comportamiento clínico y microbiológico de las infecciones presentadas en pacientes neutropénicos posquimioterapia en un centro de referencia para el tratamiento de pacientes hematológicos de alta complejidad en la ciudad de Bogotá (16). Los datos nacionales son muy escasos, solo existen perfiles microbiológicos en ciertas instituciones del país y se desconoce la extensión del uso profiláctico de antibióticos en los pacientes de las diferentes unidades de hematología para poder compararlos. Sin embargo, en el presente estudio, encontramos resultados acordes con lo publicado en la literatura internacional, con disminución en la frecuencia de neutropenia febril y en la duración de la misma en aquellos pacientes sometidos a profilaxis con levofloxacino, así como una tendencia a tener menor estancia hospitalaria y en la unidad de cuidado intensivo. Se lograron más aislamientos microbiológicos y se documentaron más episodios de infección clínica en los pacientes que no recibieron profilaxis comparados con los que sí la recibieron, pero no se logró demostrar aumento en las cifras de bacilos gram negativos resistentes, una de las principales preocupaciones sobre el uso extendido de las fluoroquinolonas en esta población, máxime cuando las tasas de resistencia locales son tan altas. Además tampoco se evidenció incremento de las bacteremias por cocos gram positivos o *Cándida*, otro de los factores en contra del uso de la profilaxis ni disminución en la mortalidad global o en la mortalidad por infección.

En conclusión los resultados del estudio son útiles para los que tratamos pacientes con quimioterapias de alta intensidad, nos deben alentar en nuestras unidades de hematología a conocer y seguir cuidadosamente los aislamientos microbiológicos con sus respectivos perfiles de sensibilidad independiente de si hacemos o no profilaxis y a la realización de estudios similares que permitan establecer la

aplicabilidad de las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales en cada una de nuestras instituciones en particular.

## 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**(2):328-340
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011; **52**:e56.
3. Yadegarynia D, Tarrand J, Raad I, et al. Current spectrum of bacterial infections in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2003;**37**: 1144-1145.
4. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;(Suppl 4):S240-5.
5. Cuervo-Maldonado SI, Bermudez CD, Enciso L. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. *Rev Colomb Cancerol* 2014;**18**(4): 186-196.
6. Bernal E, Cuervo S, Arroyo CP. Microbiología y susceptibilidad antimicrobiana en neutropenia febril en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Bogotá. *Infectio* 2008;**12**: S1-2.
7. Cortés JA, Cuervo SI, Arroyo CP. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Rev Colomb Cancerol* 2003;**7**: 5-11.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer-related infections. Version 2.2016. <http://www.nccn.org> (Accessed on November 18, 2016).
9. Cullen M, Steven N, Billingham L, Gaunt C, Hastings M, Simmonds P, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;**353**(10):988-998.
10. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005;**353**(10):977-987.
11. Cruciani M, Rampazzo R, Malena M, Lazzarini L, Todeschini G, Messori A, Concia E. Prophylaxis with fluoroquinolones for bacterial infections in neutropenic patients: a metaanalysis. *Clin Infect Dis* 1996;**23**(4):795-805
12. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005;**142**(12 Pt 1):979-995.
13. Van de Wetering MD, de Witte MA, Kremer LC, Offringa M, Scholten Van de Wetering MD, de Witte MA, Kremer LC, Offringa M, Scholten RJ, Caron HN. Efficacy of oral prophylactic antibiotics in neutropenic afebrile oncology patients: a systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2005;**41**(10):1372-1382.
14. Gafter-Gvili A, Paul M, Fraser A, Leibovici L. Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007; **59**:5
15. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **1**:CD004386
16. Osuna M, Casas CP, Gómez CH, Alba MJ. Impacto clínico de la profilaxis con levofloxacino en pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas. Estudio antes y después en un hospital de cuarto nivel de Colombia. *Acta Med Colomb* 2016; **41**: 235-242.