

PROFILAXIS CON LEVOFLOXACINA EN PACIENTES NEUTROPÉNICOS

ALBERTO A. CARENA¹, LAURA JORGE¹, PABLO BONVEHÍ¹, ELENA TEMPORITI¹,
MARIELA S. ZÁRATE², FABIÁN HERRERA¹

¹Sección Infectología, Departamento de Medicina Interna, ²Sección Bacteriología, Micología y Parasitología, Departamento de Análisis Clínicos, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno (CEMIC), Buenos Aires, Argentina

Resumen La profilaxis con fluorquinolonas ha demostrado utilidad en la prevención de infecciones en pacientes neutropénicos de alto riesgo. Nuestro objetivo fue describir y comparar las características clínicas, microbiológicas, terapéuticas y la evolución en pacientes durante el primer episodio de neutropenia febril, según hubieran o no recibido profilaxis con levofloxacina. Fue un estudio prospectivo observacional, que incluyó los episodios de internados por neutropenia febril, (febrero 1997 a noviembre 2014), y los primeros episodios en un mismo paciente en diferentes internaciones; en total fueron 946 episodios. En 821 el episodio de neutropenia febril fue de alto riesgo, y en 264 (27.9%) se administró profilaxis con levofloxacina. Este grupo estaba compuesto por mayor proporción de neutropenias febriles de alto riesgo (99.2% vs. 82.3%, $p = 0.0001$) y casos con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (67.8% vs. 29.3%, $p = 0.0001$) comparado con los que no recibieron profilaxis, y presentó una frecuencia similar de infecciones clínicamente documentadas pero una menor proporción de infecciones microbiológicamente documentadas (28.8% vs. 37.5%, $p = 0.012$). Las bacteriemias en el grupo con quimioprofilaxis fueron más frecuentemente causadas por organismos multirresistentes (OMR) (34.5% vs. 17.3%, $p = 0.007$) y por enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido (19.0% vs. 3.8%, $p = 0.0001$). En ese grupo con profilaxis la proporción que recibió tratamiento antibiótico empírico adecuado fue menor (69.7% vs. 83.7%, $p = 0.009$). La evolución fue similar en ambos grupos. Sugerimos que cuando se observe un aumento en la frecuencia de infecciones por OMR en esta población se considere la interrupción de la profilaxis antibiótica con levofloxacina.

Palabras clave: neutropenia, profilaxis con levofloxacina, leucemia

Abstract *Levofloxacin prophylaxis in neutropenic patients.* Fluoroquinolone-prophylaxis has proven useful in preventing infections in high risk neutropenic patients. The objective of this study was to describe the clinical, microbiological and therapeutic characteristics, and outcome of patients in the first episode of febrile neutropenia, comparing those who received levofloxacin prophylaxis with those who didn't. It was a prospective observational study that included all the episodes of inpatients with febrile neutropenia (February 1997- November 2014), also including the first episode in a same patient in different hospitalizations. Of 946 episodes here included, 821 presented high risk febrile neutropenia. A total of 264 cases (27.9%) received levofloxacin prophylaxis. This group consisted of a higher proportion of high risk febrile neutropenia (99.2% vs. 82.3%, $p = 0.0001$) and patients that had received an hematopoietic stem cell transplant (67.8% vs. 29.3%, $p = 0.0001$) compared to those who didn't receive prophylaxis. Those who received levofloxacin prophylaxis presented a similar frequency of clinically diagnosed but a lower proportion of microbiologically documented infections (28.8% vs. 37.5%, $p = 0.012$) than those who didn't receive prophylaxis. The episodes of bacteremia that occurred in the first group were more frequently caused by multidrug resistant bacteria (MDRB) (34.5% vs. 17.3%, $p = 0.007$) and by extended spectrum beta lactamase producing *Enterobacteriaceae* (19% vs. 3.8%, $p = 0.0001$). The group that received prophylaxis had a lower proportion of adequate empirical antibiotic treatment (69.7% vs. 83.7%, $p = 0.009$), with similar outcomes in both groups. We suggest that levofloxacin prophylaxis should be stopped whenever there is a rise in the frequency of MDRB infections in this population.

Key words: neutropenia, levofloxacin prophylaxis, leukemia

La profilaxis con fluorquinolonas ha demostrado su utilidad clínica en la prevención de infecciones en pacientes neutropénicos de alto riesgo, con reducción

en su incidencia^{1,2} y en la mortalidad^{3,4}; no obstante, el potencial impacto epidemiológico y sus consecuencias son motivo de debate⁵.

En 1988 la frecuencia de bacteriemias causadas por bacterias resistentes a quinolonas en pacientes con leucemia era menor a 0.5%^{6,7}. Sin embargo, en la última década se ha informado un marcado aumento en la resistencia a fluorquinolonas en esta población⁸⁻¹¹. Asimismo, se ha

Recibido: 12-II-2016

Aceptado: 5-VII-2016

Dirección postal: Dr. Alberto Carena, CEMIC, Av. Las Heras 2900, 1425 Buenos Aires, Argentina

e-mail: albertocarena@yahoo.com.ar

documentado la aparición de resistencia cruzada a otros antibióticos mediante la aparición de enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido (BLEE)^{10, 12, 13} o por resistencia cruzada a los carbapenemes con el uso de profilaxis con quinolonas¹⁴, proceso denominado co-resistencia¹⁵. Este aumento en la resistencia en pacientes neutropénicos puede significar que los tratamientos antibióticos empíricos sean inadecuados, lo que conlleva una mayor mortalidad¹⁶.

En la Argentina existe un trabajo publicado en 1993¹⁷ en el cual se comparó la utilización de profilaxis con norfloxacin o ciprofloxacina, o la no administración de la misma en 25 episodios de neutropenia en pacientes con leucemia, sin observarse diferencias ni en la mortalidad ni en la frecuencia de infecciones graves. Sin embargo, un metaanálisis reciente⁴, que demuestra menor mortalidad con el uso de profilaxis con fluorquinolonas, aclara que con la única que no se observó este beneficio fue con norfloxacin. Además existen escasos datos locales en adultos, en relación al perfil de resistencia antimicrobiana de los aislamientos bacterianos en pacientes neutropénicos. En un estudio realizado en niños con enfermedad oncológica, el 41.2% de las enterobacterias aisladas en hemocultivos eran productoras de BLEE¹⁸. En el caso de pacientes no neutropénicos, en un trabajo realizado en hospitales públicos de Buenos Aires se observó que el 9% de los aislamientos de enterobacterias de los pacientes internados en sala general eran productores de BLEE¹⁹.

El consenso de la Sociedad Argentina de Infectología publicado en el año 2014²⁰ recomienda el uso de ciprofloxacina o levofloxacina en pacientes con leucemia aguda y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), pero sugiere la realización de vigilancia prospectiva de la resistencia a los antibióticos asociada con esta estrategia.

Por estos motivos y debido al riesgo que implican las infecciones por organismos multiresistentes (OMR) y su probable asociación con el uso de profilaxis con fluorquinolonas, decidimos realizar este estudio cuyo objetivo fue describir y comparar las características clínicas, microbiológicas, terapéuticas y evolución del primer episodio febril en pacientes con neutropenia según hubieran o no recibido profilaxis con levofloxacina.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio prospectivo observacional realizado en un hospital de la Ciudad de Buenos Aires, Argentina, especializado en la atención de pacientes con neoplasias hematológicas y TCPH. El mismo se llevó a cabo a través del análisis de una base de datos obtenida en forma prospectiva de pacientes mayores de 18 años internados con neutropenia febril. Se incluyeron pacientes con neoplasias hematológicas, tumores sólidos y aquellos que recibieron TCPH.

En nuestra institución se implementó el uso de profilaxis con levofloxacina 500 mg por día a partir del año 2007 en los pacientes con leucemias agudas en inducción, síndromes

mielodisplásicos en tratamiento con quimioterapia, aplasias medulares, en el período *pre-engraftment* en TCPH y en pacientes con enfermedad oncohematológica en donde se esperara una alta incidencia de mucositis y neutropenia de duración mayor a 10 días. La profilaxis se realizó desde el inicio de la quimioterapia o de la neutropenia hasta el fin de la neutropenia o el inicio de fiebre (definida como un registro mayor a 38.5 °C o dos registros mayores de 38 °C) o síntomas y signos sugestivos de infección. En esos casos se tomó una serie de hemocultivos periféricos (aerobios y anaerobios) y muestras clínicas de acuerdo al foco observado. Se inició un tratamiento antibiótico empírico individualizado de acuerdo al foco, características clínicas y epidemiológicas de cada paciente.

Se incluyó y analizó solamente el primer episodio de neutropenia febril durante una misma internación en nuestra institución desde febrero de 1997 hasta noviembre de 2014. Los primeros episodios de un mismo paciente en diferentes internaciones también fueron incluidos. Se revisó la base de datos y las historias clínicas de los pacientes, y se relevaron los datos correspondientes desde el ingreso hasta la finalización del primer episodio de neutropenia febril. Se recabaron variables relacionadas con las características clínicas del paciente y en relación al tratamiento y evolución. Posteriormente se compararon estas variables entre aquellos que recibieron profilaxis con levofloxacina y los que no la hubieran recibido.

Se definió neutropenia al recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 cél/mm³ o menor a 1000 cél/mm³ con un descenso esperado a menos de 500 cél/mm³ en las siguientes 48 horas. Se definió neutropenia febril de alto riesgo según variables clínicas y MASCC (*Index Score for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients*) (< 21)^{21, 22}. Se definió como primer episodio de neutropenia febril al primer episodio de fiebre o foco clínico de infección que presente un paciente neutropénico durante una internación (ya sea como motivo de ingreso o como intercurencia en contexto de una internación motivada por otras causas). El foco infeccioso fue determinado en base al aislamiento del microorganismo en el presunto sitio de infección asociado a la valoración clínica de acuerdo a las definiciones del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)²³. Se definió al tratamiento antibiótico empírico como adecuado si el mismo fue administrado inmediatamente luego de la toma de los hemocultivos y contenía uno o más antibióticos activos *in vitro* contra el microorganismo aislado, y con una dosis y vía de administración conforme a los estándares médicos actuales.

Se definió como infección clínicamente documentada a la presencia de signos, síntomas o hallazgos en los estudios por imágenes compatibles con infección. Se definió como infección microbiológicamente documentada al aislamiento de microorganismos de sitios normalmente estériles. Se definió bacteriemia como el aislamiento de bacterias en al menos un frasco de hemocultivos (BACTEC FX, BD). Aquellos aislamientos considerados habitualmente como contaminantes (*Staphylococcus coagulasa negativo*, *Micrococcus* spp.) fueron considerados clínicamente significativos cuando se obtuvo el aislamiento en dos frascos de hemocultivos o acompañado de una muestra clínica con el mismo germen y mismo antibiograma.

Se definió como OMR al aislamiento de: 1) Un bacilo gram negativo (BGN) resistente a tres o más clases de los siguientes antibióticos: carbapenemes, piperacilina/tazobactam, cefalosporinas de tercera o cuarta generación, aztreonam, aminoglucósidos y fluorquinolonas; 2) *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) con antibiograma hospitalario; 3) *Staphylococcus coagulasa negativo* meticilino resistente (SCN-MR); 4) *Enterococcus* spp. resistente a vancomicina (EVR).

La identificación microbiológica se realizó por sistemas automatizados BD Phoenix 100 (*Becton Dickinson, USA*) y MALDI-TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization*

- *Time-Of-Flight*) (Bruker Daltonics®, Bremen, Alemania). Los estudios de sensibilidad se realizaron por metodología de difusión con discos (Bioartis), epsilométrico (E-test, AB-Biodisk, Solna, Suecia) y sistema automatizado BD Phoenix (Becton dickinson, USA) y la interpretación se realizó según las recomendaciones del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI)²⁴.

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a la población de estudio. Para las variables continuas se utilizó la mediana y percentilos 25 y 75 (P25-P75). Las variables categóricas se informaron mediante la frecuencia absoluta y porcentaje. Para comparar las características de los pacientes con profilaxis de los que no la recibieron se utilizó: (1) el test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher para variables categóricas según correspondiera y (2) test de U-Mann Whitney para variables continuas. Para todos los análisis se consideró un nivel de significancia estadística del 95%. Todos los tests se realizaron a dos colas. Se utilizó el software SPSS 13.0.2004 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

Resultados

Se incluyeron 946 episodios de neutropenia febril durante el período estudiado. En la Tabla 1 se detallan las características basales de los pacientes incluidos. Las principales enfermedades de base fueron leucemia aguda (31.5%) y linfoma (30.1%), 379 pacientes (40.1%) habían recibido un TCPH, y en 821 el episodio de neutropenia febril fue de alto riesgo.

El episodio febril fue documentado clínicamente en 64.1% de los casos, siendo los focos más frecuentes el respiratorio (14.5%), abdominal (14.4%), catéter (11.8%) y perianal (11.4%); y fue documentado microbiológicamente en 35.1%. Se observaron 243 (25.7%) episodios de bacteriemia, 132 (54.5%) por BGN (siendo los más frecuentes *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*) y 108 (44.4%) por cocos gram positivos (siendo los más frecuentes *Staphylococcus coagulasa negativa*, *Streptococcus grupo viridans* y *Staphylococcus aureus*). El tratamiento empírico más frecuentemente utilizado fue piperacilina/tazobactam (65.2%) y meropenem (7.5%), siendo adecuado en 80.5% de los casos. Además, en el 11% de los episodios se agregó vancomicina al esquema empírico inicial. La mortalidad al final del episodio fue del 5.8%, siendo un 60% relacionada a infección.

Doscientos sesenta y cuatro pacientes (27.9%) recibieron profilaxis con levofloxacina (Tabla 2). Este grupo estaba compuesto por una mayor proporción de neutropenias febriles de alto riesgo (99.2% vs. 82.3%, $p = 0.0001$) y pacientes que recibieron un TCPH (67.8% vs. 29.3%, $p = 0,0001$) comparado con los que no recibieron profilaxis.

La frecuencia de infecciones clínicamente documentadas fue similar en ambos grupos (67% vs. 62.9%, $p = 0.257$). La proporción de infecciones microbiológicamente documentadas fue menor en el grupo con profilaxis (28.8% vs. 37.5%, $p = 0.012$) siendo la proporción de bacteriemias similar (22% vs. 27.1%, $p = 0.115$). Al analizar las características microbiológicas de los episodios con bacteriemia ($n = 243$), observamos que no existieron diferencias en los géneros y especies identificados (Tabla 3); sin embargo, en el grupo con profilaxis las bacteriemias que se presentaron fueron más frecuentemente causadas por OMR (34.5% vs. 17.3%, $p = 0.007$) y por enterobacterias productoras de BLEE (19% vs. 3.8%, $p = 0.0001$)

La frecuencia de infecciones clínicamente documentadas fue similar en ambos grupos (67% vs. 62.9%, $p = 0.257$). La proporción de infecciones microbiológicamente documentadas fue menor en el grupo con profilaxis (28.8% vs. 37.5%, $p = 0.012$) siendo la proporción de bacteriemias similar (22% vs. 27.1%, $p = 0.115$). Al analizar las características microbiológicas de los episodios con bacteriemia ($n = 243$), observamos que no existieron diferencias en los géneros y especies identificados (Tabla 3); sin embargo, en el grupo con profilaxis las bacteriemias que se presentaron fueron más frecuentemente causadas por OMR (34.5% vs. 17.3%, $p = 0.007$) y por enterobacterias productoras de BLEE (19% vs. 3.8%, $p = 0.0001$)

TABLA 1.- Características basales de la población

Variable	Mediana (P25-P75)	n (%)
Edad (años) (n = 946)	54 (40-64)	
Sexo masculino (n = 946)		539 (57.0)
Enfermedad de base (n = 943)	Leucemia aguda	297 (31.5)
	Linfoma	284 (30.1)
	Mieloma múltiple	145 (15.4)
	Tumor sólido	97 (10.3)
	Leucemia crónica	58 (6.2)
	Otra enfermedad hematológica*	38 (4.0)
	Mielodisplasia	17 (1.8)
TCPH (n = 946)		379 (40.1)
	Autólogo	298 (31.5)
	Alogénico	81 (8.6)
Neutropenia febril de alto riesgo (n = 943)		821 (87.1)
Neutropenia profunda (<100) (n = 885)		504 (56.9)
Neutropenia prolongada (>10 días) (n = 888)		421 (47.4)
Duración neutropenia (días) (n = 888)	10 (6-16)	

*Aplasia medular, mielofibrosis, hemoglobinuria paroxística nocturna

TABLA 2.— Comparación de variables clínicas entre pacientes con y sin profilaxis con levofloxacina

Variable	Sin profilaxis n = 682 n (%)	Con profilaxis n = 264 n (%)	p
Edad (años) (mediana, P25-75) (n = 946)	54 (39-64)	54 (42-62)	0.534
Sexo masculino (n = 946)	383 (56.2)	156 (59.1)	0.422
Enfermedad de base (n = 943)			
Leucemia aguda	218 (32.1)	79 (29.9)	0.533
Linfoma	197 (29)	87 (33.0)	0.268
Mieloma múltiple	74 (10.9)	71 (26.9)	0.0001
Tumor sólido	94 (13.8)	3 (1.1)	0.0001
Leucemia crónica	50 (7.4)	8 (3.0)	0.015
Otra enfermedad hematológica*	24 (3.5)	14 (5.3)	0.267
Mielodisplasia	15 (2.2)	2 (0.8)	0.176
TCPH (n=946)	200 (29.3)	179 (67.8)	0.0001
Alogénico	43 (6.3)	38 (14.4)	0.0001
Autólogo	157 (23)	141 (53.4)	0.0001
Neutropenia febril de alto riesgo (n = 943)	559 (82.3)	262 (99.2)	0.0001
Neutropenia profunda (<100) (n = 885)	332 (52.3)	172 (68.8)	0.0001
Neutropenia prolongada (>10 días) (n = 888)	263 (41.7)	158 (61.5)	0.0001
Duración neutropenia (días) (n = 888) (mediana, P25-75)	9 (5-15)	12 (9-19)	0.0001

*Aplasia medular, mielofibrosis, hemoglobinuria paroxística nocturna

TABLA 3.— Características microbiológicas de los episodios con bacteriemia (n = 243)

Variable	Sin profilaxis n = 185 n (%)	Con profilaxis n = 58 n (%)	p
Bacteriemia polimicrobiana	18 (9.7)	3 (5.2)	0.308
Bacilos gram negativos	101 (54.6)	31 (53.4)	0.881
<i>Escherichia coli</i>	41 (22)	14 (24.1)	0.857
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	28 (15.1)	10 (17.2)	0.836
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16 (8.6)	3 (5.2)	0.576
<i>Enterobacter</i> spp.	8 (4.3)	2 (3.4)	1
Cocos gram positivos	83 (44.9)	25 (43.1)	0.88
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	40 (21.6)	15 (25.9)	0.59
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	21 (11.4)	6 (10.3)	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	23 (12.4)	2 (3.4)	0.079
<i>Enterococcus</i> spp.	3 (1.6)	2 (3.4)	0.596

(Fig. 1). Además, en este grupo la proporción de bacilos Gram negativos (BGN) resistentes a quinolonas (43.1% vs. 8.1%, $p = 0.0001$) y a piperacilina/tazobactam (25.9% vs. 9.2%, $p = 0.002$) fue significativamente mayor. No observamos diferencias en la frecuencia de bacteriemias por SCN-MR (15.5% vs. 7%, $p = 0.065$), SAMR (0% vs. 1.6%, $p = 1$) y EVR (0% vs. 1.6%, $p = 1$) entre el grupo con y sin profilaxis respectivamente.

Los antibióticos utilizados en forma empírica fueron similares en ambos grupos, si bien el grupo con profilaxis

recibió más frecuentemente piperacilina/tazobactam en tratamiento combinado y vancomicina (Tabla 4). Sin embargo, en este grupo la proporción que recibió tratamiento antibiótico empírico adecuado fue menor (69.7% vs. 83.7%, $p = 0.009$). No obstante, no observamos diferencias en la evolución al final del episodio infeccioso en términos de bacteriemia de brecha, *shock*, falla multiorgánica y mortalidad global y asociada a infección.

Al analizar exclusivamente los episodios con bacteriemia por enterobacterias (n = 98) (Tabla 5) observamos

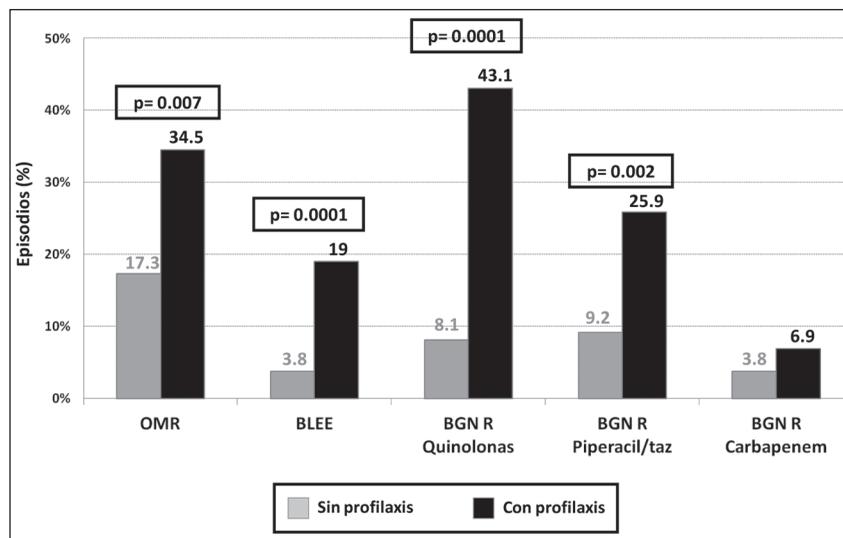


Fig. 1.– Perfil de resistencia bacteriana de los episodios con bacteriemia (n = 243)

TABLA 4.– Comparación de tratamiento y evolución entre pacientes con y sin profilaxis con levofloxacina

Variable	Sin profilaxis n = 682 n (%)	Con profilaxis n = 264 n (%)	p
Piperacilina/tazobactam empírico (n = 945)	419 (61.4)	197 (74.9)	0.0001
Meropenem empírico (n = 946)	46 (6.7)	25 (9.5)	0.169
Amikacina empírico (n = 946)	29 (4.3)	10 (3.8)	0.856
Colistin empírico (n = 946)	9 (1.3)	5 (1.9)	0.551
Vancomicina empírico (n = 946)	51 (7.5)	53 (20.1)	0.0001
Tratamiento empírico adecuado (n = 328)	211 (83.7)	53 (69.7)	0.009
Bacteriemia de brecha (n = 242)	7 (3.8)	1 (1.7)	0.684
Shock (n = 945)	56 (8.2)	15 (5.7)	0.216
Falla multiorgánica (n = 943)	32 (4.7)	9 (3.4)	0.478
Mortalidad al final del episodio (n = 945)	41 (6.0)	14 (5.3)	0.758
Muerte relacionada a la infección (n = 945)	26 (3.8)	7 (2.7)	0.594

que en los aislamientos productores de BLEE, menos de la mitad tuvieron un tratamiento antibiótico empírico adecuado y la frecuencia de shock, falla multiorgánica y muerte al final del episodio fue mayor en pacientes con aislamientos de enterobacterias productoras de BLEE, aunque no en forma significativa. En este grupo 8 pacientes (57.1%) habían recibido profilaxis con fluorquinolonas.

Discusión

Las fluorquinolonas se han utilizado como estrategia de profilaxis en pacientes neutropénicos desde 1990, y su uso es cada vez más común en diferentes centros del mundo. No obstante, el potencial impacto epidemiológico y sus consecuencias son motivo de debate, sobre todo

debido al limitado desarrollo de nuevos agentes antibacterianos contra BGN^{9, 10, 25, 26}.

Múltiples estudios han descrito los beneficios clínicos de la profilaxis¹⁻⁴. Sin embargo, un metaanálisis que solo incluyó estudios aleatorizados y controlados no pudo demostrar una diferencia significativa en la mortalidad con el uso de profilaxis (4.5% vs. 3.9%)²⁷.

En el metaanálisis publicado en 2012⁴, así como también en un subanálisis realizado por el mismo grupo²⁸ no se observó un aumento en la incidencia de infecciones por bacterias resistentes a fluorquinolonas al comparar la profilaxis contra placebo. Sin embargo, múltiples estudios han evidenciado una frecuente asociación entre profilaxis con fluorquinolonas en pacientes oncohematológicos y resistencia a este grupo de antibióticos, especialmente en *Escherichia coli*, llegando en algunos reportes a valores

TABLA 5.– Comparación de los episodios de bacteriemia por enterobacterias según producción de BLEE (n = 98)

Variable	Sin BLEE n = 84 n (%)	Con BLEE n = 14 n (%)	p
Leucemia aguda	33 (39.3)	5 (35.7)	1
TCPH	38 (45.2)	4 (28.6)	0.382
Neutropenia febril de alto riesgo	77 (91.7)	12 (85.7)	0.612
Profilaxis con levofloxacina	17 (20.2)	8 (57.1)	0.007
<i>Escherichia coli</i>	52 (61.9)	3 (21.4)	0.007
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	29 (34.5)	9 (64.3)	0.042
<i>Enterobacter</i> spp.	8 (9.5)	2 (14.3)	0.632
Piperacilina/tazobactam empírico	55 (65.5)	6 (42.9)	0.139
Meropenem empírico	5 (6)	4 (28.6)	0.022
Tratamiento empírico adecuado (n=97)	70 (84.3)	6 (42.9)	0.002
Bacteriemia de brecha	5 (6)	1 (7.1)	1
Shock	14 (16.7)	4 (28.6)	0.282
Falla multiorgánica	6 (7.1)	2 (14.3)	0.32
Mortalidad al final del episodio	6 (7.1)	2 (14.3)	0.32
Muerte relacionada a la infección	4 (4.8)	1 (7.1)	0.545

TCPH: Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

de resistencia del 100%^{1, 7-9, 13, 29, 30}. Incluso algunos trabajos han observado el marcado impacto epidemiológico y clínico negativo que esto conlleva, con el desarrollo de bacteriemia de brecha durante la profilaxis en pacientes neutropénicos^{31, 32}. Además, la exposición a fluorquinolonas ha sido identificada como un factor de riesgo para desarrollar diarrea por *Clostridium difficile*³³, infecciones por SAMR^{9, 31, 34-37}, y en algunos estudios, ser un factor de riesgo de emergencia de enterobacterias productoras de BLEE^{31, 38, 39}.

A pesar de esto, la profilaxis con fluorquinolonas es considerada como estándar de cuidado en pacientes neutropénicos de alto riesgo internados, tanto en guías internacionales^{21, 40, 41} como nacionales²⁰.

Los resultados del presente estudio contribuyen a caracterizar la relación entre profilaxis antibiótica y emergencia de OMR, particularmente en nuestra región donde hay escasa información local¹⁷. Analizando la población en estudio observamos que existieron diferencias clínicas basales entre el grupo que recibió profilaxis y el que no; sin embargo, el primero estuvo compuesto mayoritariamente por neutropenias febriles de alto riesgo (un tercio de las cuales eran leucemias agudas y dos tercios eran pacientes con TCPH), es decir la población que mayor beneficio obtuvo con la profilaxis según los estudios publicados^{1, 4}.

El uso de profilaxis se ha asociado a menor documentación clínica de infección⁴, sin embargo en nuestro estudio la misma fue similar en ambos grupos (67% vs. 62.9%, p = 0.257); el foco más frecuente fue el respiratorio (14.5%), al igual que en los diferentes estudios previamente nombrados^{1, 2}. La documentación microbiológica

fue menor en el grupo con profilaxis (28.8% vs. 37.5%, p = 0.012), hallazgo ya descrito con porcentajes similares^{1, 4}, sin embargo, y a diferencia de lo ya publicado^{3, 4}, en nuestro estudio el uso de profilaxis no se asoció con menor frecuencia de bacteriemias (22% vs. 27.1%, p = (0.115) así como tampoco menos bacteriemias polimicrobianas (5.2% vs. 9.7%, p = 0.881) y menos bacteriemias por BGN (53.4% vs. 54.6%, p = 0.308).

El grupo con profilaxis experimentó una mayor proporción de bacteriemias por BLEE (19% vs. 3.8%, p = 0.0001), porcentaje similar o incluso menor al reportado en otros estudios^{12, 30, 42}, así como también fue significativamente mayor el porcentaje de bacteriemias por BGN resistentes a fluorquinolonas (43.1% vs. 8.1%, p = 0.0001) y a piperacilina/tazobactam (25.9% vs. 9.2%, p = 0.002), aunque en porcentajes menores a los de otros estudios^{1, 3, 9, 43}. Si bien estos valores de resistencia son elevados, los datos de resistencia en BGN de todos los aislamientos de bacteriemias de nuestra institución en los últimos años muestran un porcentaje ligeramente mayor en el caso de fluorquinolonas (resistencia cercana al 48%) y francamente mayor en el caso de piperacilina/tazobactam (valor cercano al 40%). La presencia de co-resistencia, es decir el proceso mediante el cual por el uso de un único agente antibacteriano como profilaxis se seleccionan bacterias multirresistentes¹⁵ impacta en la toma de decisiones clínicas en estos pacientes, ya que se ha observado que aquellos que vienen recibiendo profilaxis y desarrollan un episodio de neutropenia febril suelen requerir un tratamiento antibiótico que incluya carbapenems^{30, 44, 45}.

Según ha sido observado⁴⁶ el efecto protector de la profilaxis con fluorquinolonas contra BGN puede ser mitigado cuando la prevalencia ambiental de resistencia a quinolonas es mayor al 20%. Esta observación ha sido evaluada en diferentes estudios con resultados dispares^{26, 47, 48}. Si bien existen escasos datos en Latinoamérica, un estudio publicado en 2006⁴⁹ en el cual participaron 3 centros de Argentina incluido el nuestro, reportó que, de los BGN provenientes de infecciones abdominales, el 25.7% de los mismos correspondieron a *Escherichia coli* resistentes a levofloxacina. Según datos de la Organización Panamericana de Salud y de la red Whonet – Argentina⁵⁰ el 38% de los aislamientos hospitalarios de *Escherichia coli*, el 44% de *Klebsiella pneumoniae* y el 29% de *Enterobacter cloacae* fueron resistentes a fluorquinolonas. En nuestra institución (según datos no publicados de bacteriemias en los últimos años) el 33% de los aislamientos de *E. coli*, 58% de *Klebsiella spp* y 48% de *Enterobacter spp* eran resistentes a fluorquinolonas. Estos niveles elevados de resistencia en nuestra región y en nuestra institución pueden explicar, en parte, el menor impacto clínico que tuvo la profilaxis en nuestra población.

La mayor frecuencia de bacteriemias por OMR se asoció a una menor cantidad de tratamientos antibióticos empíricos adecuados en el grupo con profilaxis (69.7% vs. 83.7%, $p = 0.009$). Sin embargo, este hallazgo no se asoció a un impacto en la mortalidad (5.3% vs. 6.0%, $p = 0.758$), hallazgo descrito en otros estudios^{3, 9, 29, 47}. Esto es debido en parte a la individualización del tratamiento antibiótico empírico de pacientes neutropénicos febriles que utilizan múltiples instituciones, incluida la nuestra, y en parte a la hipótesis de que los BGN resistentes a fluorquinolonas podrían ser menos virulentos³. A pesar de esto, en nuestro análisis del subgrupo de bacteriemias por enterobacterias observamos que las productoras de BLEE (que fueron más frecuentes en el grupo con profilaxis) tuvieron menos tratamientos antibióticos empíricos adecuados y mayor frecuencia de *shock*, falla multiorgánica y muerte al final del episodio, si bien estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos.

A diferencia de lo publicado en otros reportes^{31, 34-37} no observamos diferencias en la frecuencia de bacteriemias por SCN-MR (15.5% vs. 7%, $p = 0.065$), SAMR (0% vs. 1.6%, $p = 1$) y EVR (0% vs. 1.6%, $p = 1$) entre el grupo con y sin profilaxis, respectivamente.

Nuestro estudio tiene múltiples limitaciones. Los dos grupos que se comparan tienen características basales diferentes, las cuales pueden influir en la incidencia de infecciones, bacteriemias y en la evolución. Esto es debido a que en nuestra institución la gran mayoría de los pacientes que recibieron profilaxis son los que mayor beneficio obtuvieron según los estudios publicados^{1, 4}. A pesar de todo esto no observamos diferencias en la evolución al comparar ambos grupos. Por otro lado, el uso de fluorquinolonas no fue randomizado, por lo tanto

factores confundidores y sesgos de selección pueden haber influenciado los resultados. Además, solo contamos con datos de colonización previa en cinco de los 14 pacientes que tuvieron bacteriemia por enterobacterias productoras de BLEE (estando 3 colonizados previamente), por lo tanto no podemos adjudicar los hallazgos a la profilaxis antibiótica o a razones epidemiológicas locales, observación que ya sido planteada en otro trabajo⁵¹ donde se detectó colonización por BLEE y BGN resistentes a fluorquinolonas en hasta el 20% de los pacientes previo al inicio de la profilaxis antibiótica.

En conclusión, en nuestro estudio el uso de profilaxis con levofloxacina se asoció a un aumento en las bacteriemias causadas por OMR, especialmente enterobacterias productoras de BLEE, sin mostrar beneficios clínicos significativos. Nuevos y múltiples abordajes deben ser tenidos en cuenta para poder minimizar el impacto en la morbimortalidad que tienen las infecciones por OMR, siendo fundamentales las estrategias de control de infecciones y de uso apropiado de antibióticos. Nuestros hallazgos ponen énfasis en la importancia de conocer tanto los datos epidemiológicos locales como también los antecedentes de cada paciente en relación al uso previo de antibióticos tanto en tratamiento como profilaxis, para poder elegir el tratamiento antibiótico empírico más adecuado. Si bien no podemos afirmar que los hallazgos de nuestro estudio obedezcan al uso de levofloxacina como profilaxis o a razones epidemiológicas locales, sugerimos que cuando se observe un aumento en el número de infecciones por OMR en esta población se considere la interrupción de la profilaxis.

Agradecimientos: Agradecemos en forma especial la colaboración del Servicio de Bacteriología de CEMIC

Conflicto de Intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 977-87.
2. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005; 353: 988-98.
3. Reuter S, Kern WV, Sigge A, et al. Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1087-93.
4. 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; Issue 1. Art. No.: CD004386. DOI: 10.1002/14651858.CD004386.
5. Bow EJ. Fluoroquinolones, antimicrobial resistance and neutropenic cancer patients. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 545-53.
6. Kern WV, Andriof E, Oethinger M, Kern P, Hacker J, Marre R. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia*

- coli* at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 681-7.
7. Peña C, Albareda JM, Pallares R, Pujol M, Tubau F, Ariza J. Relationship between quinolone use and emergence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in bloodstream infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 520-4.
 8. Carratalá J, Fernández-Sevilla A, Tubau F, Callis M, Gudiol F. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 557-60.
 9. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 721-8.
 10. Bhusal Y, Mihu CN, Tarrand JJ, Rolston KV. Incidence of fluoroquinolone-resistant and extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* at a comprehensive cancer center in the United States. *Chemotherapy* 2011; 57: 335-8.
 11. Saito T, Yoshioka S, Iinuma Y, et al. Effects on spectrum and susceptibility patterns of isolates causing bloodstream infection by restriction of fluoroquinolone prophylaxis in a hematology-oncology unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 209-16.
 12. Paterson DL, Mulazimoglu L, Casellas JM, et al. Epidemiology of ciprofloxacin resistance and its relationship to extended-spectrum beta-lactamase production in *Klebsiella pneumoniae* isolates causing bacteremia. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 473-8.
 13. Kern WV, Steib-Bauert M, De With K, et al. Fluoroquinolone consumption and resistance in haematology-oncology patients: ecological analysis in two university hospitals 1999-2002. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 57-60.
 14. Radberg G, Nilsson LE, Svensson S. Development of quinolone-impipenem cross resistance in *Pseudomonas aeruginosa* during exposure to ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 2142-7.
 15. Cantón R, Ruiz-Garbajosa P. Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11: 477-85.
 16. Trecarichi EM, Tumbarello M, Spanu T, et al. Incidence and clinical impact of extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL) production and fluoroquinolone resistance in bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in patients with hematological malignancies. *J Infect* 2009; 58: 299-307.
 17. Brodsky AL, Minissale CJ, Melerio NJ, Sánchez Ávalos JC. Profilaxis con fluorquinolonas en pacientes neutropénicos. *Medicina (B Aires)* 1993; 53: 401-7.
 18. Cheguirián ML, Carvajal LR, Ledesma EM, et al. Prevalencia de microorganismos causantes de bacteriemias y fungemias en pacientes oncológicos pediátricos. Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos. *Rev Argent Microbiol* 2008; 40: 111-5.
 19. Quinteros M, Radice M, Gardella N, et al. Extended-spectrum β -Lactamases in *Enterobacteriaceae* in Buenos Aires, Argentina, public hospitals. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2864-7.
 20. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013. *Rev Argent Microbiol* 2014; 46 (Supl.1): 7-144.
 21. 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(4): e56-e93.
 22. 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: 3038-51.
 23. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control* 1988; 16: 128-40.
 24. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fourth informational supplement. CLSI document M100-S24. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute*; 2014.
 25. Polk RE, Johnson CK, McClish D, Wenzel RP, Edmond MB. Predicting hospital rates of fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from fluoroquinolone use in US hospitals and their surrounding communities. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 497-503.
 26. Leibovici L, Paul M, Cullen M, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients. new evidence, practical decisions. *Cancer* 2006; 107: 1743-51.
 27. Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CA, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 53-63.
 28. 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: 5-22.
 29. Saito T, Yoshioka S, Iinuma Y, et al. Effects on spectrum and susceptibility patterns of isolates causing bloodstream infection by restriction of fluoroquinolone prophylaxis in a hematology-oncology unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 209-16.
 30. Verlinden A, Jansens H, Goossens H, et al. Clinical and microbiological impact of discontinuation of fluoroquinolone prophylaxis in patients with prolonged profound neutropenia. *Eur J Haematol* 2014; 93: 302-8.
 31. Rangaraj G, Granwehr BP, Jiang Y, Hachem R, Raad I. Perils of quinolone exposure in cancer patients: breakthrough bacteremia with multidrug-resistant organisms. *Cancer* 2010; 116: 967-73.
 32. von Baum H, Franz U, Geiss HK. Prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli* in hematologic-oncologic patients. *Infection* 2000; 28: 278-81.
 33. Pépin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1254-60.
 34. Dancer SJ. The effect of antibiotics on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 246-253.
 35. Weber SG, Gold HS, Hooper DC, Karchmer AW, Carmeli Y. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1415-22.
 36. Charbonneau P, Parienti JJ, Thibon P, et al. Fluoroquinolone use and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolation rates in hospitalized patients: a quasi experimental study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 778-84.
 37. Graffunder EM, Venezia RA. Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 999-1005.
 38. Park SY, Kang C, Joo E, et al. Risk factors for multidrug resistance in nosocomial bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Microbial Drug Resistance* 2012; 18: 518-524.

39. Li D, Chen Y, Zhang W, et al. Risk factors for hospital-acquired bloodstream infections caused by extended-spectrum β -lactamase *pneumoniae* among cancer patients. *Ir J Med Sci* 2014; 183: 463-9.
40. Neumann S, Krause SW, Maschmeyer G, Schiel X, von Lilienfeld-Toal M. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors. *Ann Hematol* 2013; 92: 433-42.
41. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31: 794-810.
42. De Rosa FG, Motta I, Audisio E, et al. Epidemiology of bloodstream infections in patients with acute myeloid leukemia undergoing levofloxacin prophylaxis. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13: 563.
43. 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.
44. Eleutherakis-Papaikovou E, Kostis E, Migkou M, et al. Prophylactic antibiotics for the prevention of neutropenic fever in patients undergoing autologous stem-cell transplantation: results of a single institution, randomized phase 2 trial. *Am J Hematol* 2010; 85: 863-7.
45. Garnica M, Nouér SA, Pellegrino F LPC, Moreira BM, Maiolino A, Nucci M. Ciprofloxacin prophylaxis in high risk neutropenic patients: effects on outcomes, antimicrobial therapy and resistance. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13: 356.
46. Lingaratnam S, Thursky KA, Slavin MA. Fluoroquinolone prophylaxis: a word of caution. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 5-6.
47. Gomez L, Garau J, Estrada C, et al. Ciprofloxacin prophylaxis in patients with acute leukemia and granulocytopenia in an area with a high prevalence of ciprofloxacin-resistant *Escherichia coli*. *Cancer* 2003; 97: 419-24.
48. Ng ES, Liew Y, Earnest A, Koh LP, Lim SW, Hsu LY. Audit of fluoroquinolone prophylaxis against chemotherapy-induced febrile neutropenia in a hospital with highly prevalent fluoroquinolone resistance. *Leuk Lymphoma* 2011; 52: 131-3.
49. Rossi F, Baquero F, Hsueh PR, et al. In vitro susceptibilities of aerobic and facultatively anaerobic gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: 2004 results from SMART (study for monitoring antimicrobial resistance trends). *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 205-10.
50. Organización Panamericana de Salud. Informe anual de la red latinoamericana de vigilancia de la resistencia a los antibióticos, 2010. Washington, DC: OPS, 2013, p 17-18.
51. Chong Y, Shimoda S, Yakushiji H, et al. Clinical impact of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in the fecal flora of hematological patients with neutropenia and levofloxacin prophylaxis. *PLoS ONE* 2014; 9: e85210.

Di fatto, coloro che sezionarono o videro molti cadaveri appresero a meno a dubitare, al tempo che gli altri non dubitarono in conto alcuno.

De hecho, aquellos que diseccionaron o vieron muchos cadáveres [disecciones] aprendieron al menos a dudar, mientras que los otros no dudaron de ninguna manera.

Giovanni Battista Morgagni (1692-1771)

Morgagni GB. Delle sedi e cause delle malattie anatomicamente investigate da Giovanni Battista Morgagni libri cinque. Firenze: Sansone Coen, 1858. Volume primo. Libro secondo. Lettera Anatomica-Medica XVI #25, p360. En: <https://archive.org/details/dellesecaused01morg>; consultado el 12/2/2016