Artículo original
Rev Hematol Mex. 2019 octubre-diciembre;20(4):247-254.

Éxito terapéutico del antibiótico empírico en la neutropenia febril por quimioterapia de inducción a la remisión de las leucemias agudas

Therapeutic success of empirical antibiotic in febrile neutropenia due to acute leukemia remission induction chemotherapy.

Guadalupe Gómez-Ochoa,[1] Sergio García-Méndez,[2] Eleazar Hernández-Ruiz[3]

Resumen

ANTECEDENTES: La neutropenia febril es una complicación frecuente de la quimioterapia de inducción a la remisión de leucemia aguda.

OBJETIVOS: Cuantificar el éxito terapéutico de los esquemas antimicrobianos empíricos administrados en el tratamiento de neutropenia febril de alto riesgo y de forma secundaria identificar las variables asociadas con este desenlace.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio observacional, analítico y retrospectivo. Evaluamos expedientes de pacientes que padecieron neutropenia febril de alto riesgo posterior a la quimioterapia de inducción a la remisión de leucemia aguda entre enero de 2007 y diciembre de 2014 en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca, México. Se midieron variables demográficas, asociadas con la leucemia, la neutropenia febril y el tratamiento. Se hizo análisis estadístico descriptivo y correlación de Spearman.

RESULTADOS: Incluimos expedientes de 42 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda. El éxito terapéutico se logró en 93% de los pacientes, la ceftazidima/amikacina (43%) y el imipenem (41%) fueron los antimicrobianos más prescritos y el éxito terapéutico fue semejante con ambos antibióticos (88 y 95%, respectivamente). Se documentó infección bacteriana en 20 pacientes (47.6%). Hubo correlaciones significativas ($p < 0.05$) entre el fracaso del tratamiento y el retraso del inicio y el escalamiento del tratamiento.

CONCLUSIONES: El éxito terapéutico global y categorizado por esquema antimicrobiano no fue semejante al reportado en la bibliografía. El retraso del inicio y el escalonamiento terapéutico tienen correlación negativa con el éxito terapéutico.

PALABRAS CLAVE: Neutropenia febril; fiebre; antibiótico.

Abstract

BACKGROUND: Febrile neutropenia is a frequent complication of acute leukemia remission induction chemotherapy (ALRICh).

OBJECTIVES: To quantify the therapeutic success of the empirical antimicrobial regimens used in the treatment of high-risk febrile neutropenia and, secondarily, to identify the variables that correlate with this outcome.

MATERIAL AND METHOD: An observational, analytical and retrospective study was done evaluating the files of patients who developed high-risk febrile neutropenia after ALRICh from January 2007 to December 2014 at High Specialty Regional Hospital of Oaxaca, Mexico. Demographic, associated with leukemia, febrile neutropenia and treatment variables were measured. A descriptive statistical analysis and Spearman correlation was done.

RESULTS: Forty-two records of patients diagnosed with acute leukemia were included. The therapeutic success occurred in 93% of the patients, ceftazidime/amikacin (43%) and imipenem (41%) were the most prescribed antimicrobials and

[1] Servicio de Medicina interna.
[2] Subdirección de Enseñanza e Investigación.
[3] Servicio de Hematología.
Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca, Oaxaca, México.

Recibido: 4 de abril 2019

Aceptado: 18 de julio 2019

Correspondencia
Eleazar Hernández Ruiz
eleazar_li@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Gómez-Ochoa G, García-Méndez S, Hernández-Ruiz E. Éxito terapéutico del antibiótico empírico en la neutropenia febril por quimioterapia de inducción a la remisión de las leucemias agudas. Hematol Méx. 2019 octubre-diciembre;20(4):247-254. https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i4.3077

the therapeutic success was similar for both antibiotics (88 and 95%, respectively). Bacterial infection was documented in 20 patients (47.6%). There were significant correlations ($p < 0.05$) with the delay of onset and with the escalation of treatment for treatment failure.

CONCLUSIONS: The global and categorized therapeutic success by antimicrobial regimen was similar to that reported in the literature. Delayed onset and therapeutic staging correlate negatively with therapeutic success.

KEYWORDS: Febrile neutropenia; Fever; Antibiotic.

ANTECEDENTES

La neutropenia febril es un evento secundario que ocurre incluso en 60% de los pacientes que reciben quimioterapia de inducción a la remisión de las leucemias agudas (QIRLA), frecuentemente se relaciona con infección local o sistémica y produce más de 10% de la mortalidad de estos pacientes.[1-6]

Las recomendaciones actuales para el tratamiento contra la neutropenia febril de alto riesgo sugieren iniciar cobertura empírica contra bacterias gramnegativas con cefepima, ceftazidima, meropenem, imipenem-cistatina o con piperacilina-tazobactam, porque su administración en monoterapia ha demostrado desenlaces equivalentes a la terapia combinada.[7-10] Sin embargo, algunos autores recalcan su limitada actividad contra bacterias grampositivas y que su administración en monoterapia aumenta el riesgo de resistencias bacterianas.[11,12] Además, durante el tratamiento, existen algunas situaciones que indican la administración de vancomicina para incrementar la cobertura contra bacterias grampositivas y ocasionalmente el inicio de antifúngicos.[13]

El éxito terapéutico se define como la ausencia de fiebre por más de 96 horas continuas sin evidencia de infección; asimismo, el fracaso ocurre cuando la fiebre u otras manifestaciones de infección persisten después de 14 días de haber iniciado el esquema de antibiótico o cuando sobreviene la muerte del paciente.[14-16] Se han identificado factores que favorecen el éxito terapéutico, entre éstos, la adecuada selección y el inicio temprano del antibiótico tienen un papel preponderante; otros factores, como la velocidad de desarrollo de la neutropenia, su duración, intensidad, además de la pérdida de barreras cutáneo-mucosas, también han demostrado asociación con los desenlaces medidos.[17-19]

Nuestro objetivo principal fue cuantificar el éxito terapéutico de los esquemas antimicrobianos empíricos prescritos en el tratamiento de la neutropenia febril de alto riesgo en nuestros pacientes y de forma secundaria identificar la correlación de variables con este desenlace.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, observacional y analítico, en el que incluimos pacientes con diagnóstico de leucemia aguda que padecieron el primer evento de neutropenia febril de riesgo alto (índice MASCC $\leq$ 21 puntos)[20] secundaria a quimioterapia de inducción a la remisión de leucemia aguda y que fueron tratados con antibiótico empírico en el Hospital Regional de Alta

https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i4.3077

Revista de Hematología

Especialidad de Oaxaca (HRAEO) entre enero de 2007 y diciembre de 2014. La neutropenia febril se definió como la temperatura axilar ≥ 38.3ºC o cuando la temperatura fue ≥ 38.0ºC durante más de una hora en un paciente con neutropenia (< 500 cél/L). Excluimos los expedientes de pacientes sin los datos suficientes para la recopilación de la información o de quienes se haya documentado fiebre o infección previa al inicio de la quimioterapia de inducción a la remisión de leucemia aguda.

Las variables estudiadas fueron: edad, género, tipo de leucemia aguda (linfoblástica o mieloblástica), esquema de quimioterapia recibida (LAL6, LAL10, LANOL 9 y no intensiva), día de aparición de la neutropenia febril, conteo de neutrófilos, microorganismos aislados, esquema de antibiótico empírico recibido, inicio temprano o tardío del antibiótico empírico desde el diagnóstico de la neutropenia febril (< o ≥ 60 minutos), progresión empírica a vancomicina, amfotericina o ambas, éxito terapéutico (paciente estable con cuenta de neutrófilos > 500 cél/L, sin evidencia de infección y afebril durante > 96 horas continuas), fracaso terapéutico (persistencia de neutropenia febril o de infección después de 14 días de tratamiento, o cuando ocurrió muerte atribuida a la infección), el día en el que se alcanzó el éxito y el número de neutrófilos cuantificados ese día.

Análisis estadístico

El registro y análisis de los datos se realizó con el programa estadístico IBM SPSS V21. Para el análisis descriptivo de los datos utilizamos porcentajes, medianas y rangos intercuartilares (RIQ); de forma adicional, medimos la asociación de variables mediante análisis de correlación de Spearman. Consideramos significación estadística cuando el valor de p fue ≤ 0.05.

RESULTADOS

Analizamos los datos de 42 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, el género más afectado fue el masculino y la leucemia aguda más frecuente fue la linfoide; en orden de frecuencia los esquemas de quimioterapia prescritos fueron: LAL-6, LAL-10 y LANOL-9 y una minoría recibió quimioterapia no intensiva (**Cuadro 1**).

La mediana de días transcurridos desde el inicio de la quimioterapia de inducción a la remisión de leucemia aguda hasta la aparición de neutropenia fue de 4.0, la mediana de neutrófilos fue de 0.0 cél/L y se documentó infección en casi la mitad de los casos. Los esquemas de antibiótico más prescritos fueron ceftazidima/amikacina e imipenem, una menor proporción de pacientes recibió un esquema de antibiótico empírico distinto (**Cuadro 1**). Los microorganismos aislados se muestran en las **Figuras 1 y 2**. El inicio temprano de antibiótico ocurrió en 28 (67%) de los pacientes, 17 (40%) requirieron tratamiento con vancomicina y 12 (28%) recibieron anfotericina B.

El éxito terapéutico ocurrió en 39 (93%) pacientes, en cuanto al esquema antibiótico administrado, observamos que 17/18 pacientes (94%) que recibieron ceftazidima/amikacina y 15/17 (88%) de los pacientes que recibieron imipenem tuvieron este desenlace. Los resultados de las otras variables relacionadas con el éxito terapéutico se encuentran en el **Cuadro 1**.

Fallecieron dos hombres y una mujer, todos tenían leucemia linfoblástica aguda, dos pacientes recibieron quimioterapia LAL-10 y un paciente recibió quimioterapia no intensiva; en los tres casos el antibiótico empírico se inició después de

Cuadro 1. Características demográficas y clínicas de pacientes con neutropenia febril

Variable*	Resultado N = 42
Variables demográficas	
Género	
Hombres	26 (61.9)
Mujeres	16 (38.1)
Edad, años, mediana (RIQ)	32 (20-38)
Tipo de leucemia aguda y quimioterapia recibida	
Linfoblástica	31 (73.8)
Mieloide	11 (26.2)
LAL-6	17 (40.5)
LAL-10	9 (26.2)
LANOL-9	8 (19)
No intensiva	6 (14.3)
Características de la neutropenia febril	
Día de manifestación de la neutropenia, mediana (RIQ)	4.0 (0.0-8.0)
Número de neutrófilos en el evento febril, cél/µL; mediana (RIQ)	0.0 (0.0-61.5)
Infección	20 (47.6)
Tratamiento de la neutropenia febril	
Ceftazidima/amikacina	18.0 (43.0)
Imipenem	17.0 (41.0)
Ciprofloxacino	4.0 (9.0)
Ceftriaxona	2.0 (5.0)
Levofloxacino	1.0 (2.0)
Éxito del tratamiento de la neutropenia febril	
Día en que se alcanzó el éxito; mediana (RIQ)	14.0 (10.0-16.0)
Número de neutrófilos cuando se alcanzó el éxito, cél/µL; mediana (RIQ)	973.0 (607.0-4,090.0)
Defunciones	3.0 (7.0)

* Resultados expresados en n (%), excepto cuando se especifique algo distinto.
RIQ: rango intercuartílico; LAL-6: daunorrubicina, ciclofosfamida, vincristina, asparaginasa, prednisona. Intratecal: metotrexate, citarabina, dexametasona; LAL-10: dexametasona, daunorrubicina o mitoxantrona, ciclofosfamida, vincristina, L-asparaginasa, prednisona. Intratecal: metotrexate, dexametasona; LANOL-9: antraciclina día 1-3 (idarrubicina o daunorrubicina), día 1-7: citarabina.

120 minutos (dos pacientes recibieron imipenem y uno ceftazidima/amikacina); todos tuvieron cultivos positivos y recibieron vancomicina/anfotericina B por persistencia de fiebre y no tuvieron nuevo aislamiento.

En el análisis de correlación de variables observamos asociaciones negativas y estadísticamente significativas entre el éxito terapéutico y el retraso en el inicio de antibiótico ≥ 60 minutos (r = -0.484, p = 0.003), con la progresión a

https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i4.3077

Revista de Hematología

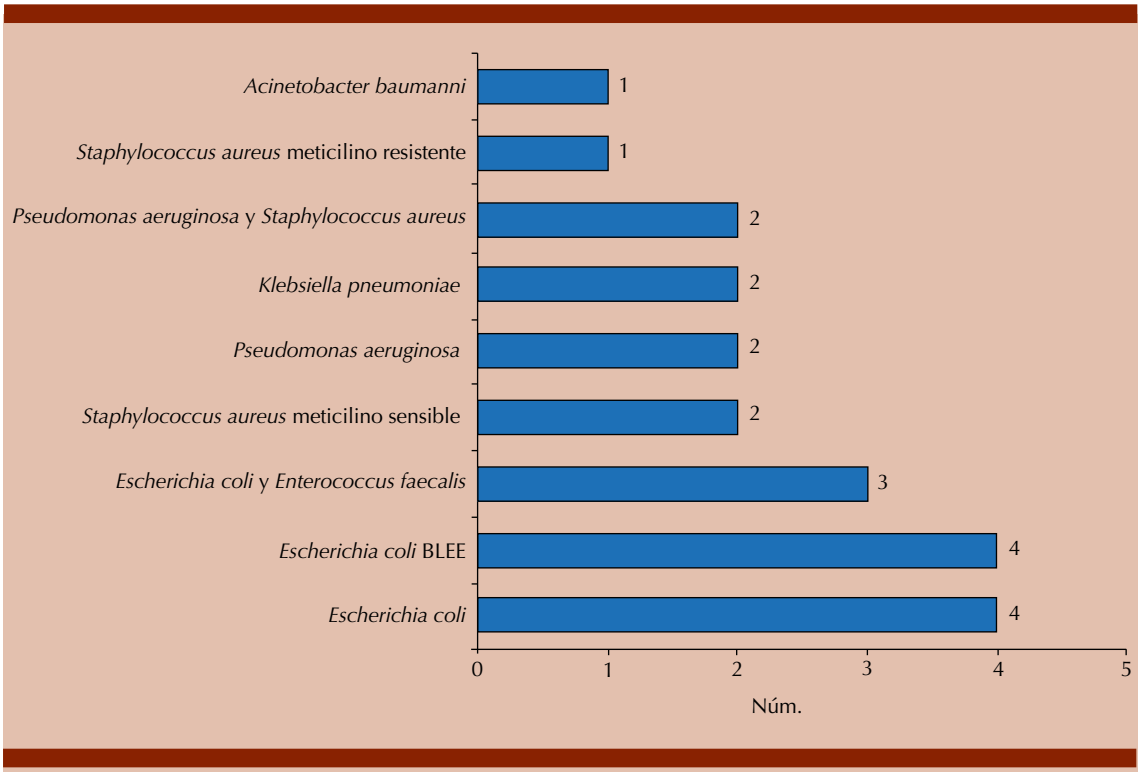

Figura 1. Número de aislamientos en cultivos de pacientes con neutropenia febril por inducción a la remisión.

vancomicina (r = -0.334, p = 0.050) y con la administración de anfotericina (r = -0.452, p = 0.006).

DISCUSIÓN

La neutropenia febril concomitante con infección es una complicación frecuente durante el tratamiento de inducción a la remisión de las leucemias agudas; en nuestro estudio, cerca de la mitad de los pacientes tuvieron infección documentada mediante cultivos y los gérmenes aislados fueron semejantes a los reportados en la bibliografía.[1-6]

De manera general, los esquemas prescritos para el tratamiento de la neutropenia febril de alto riesgo se basan en las recomendaciones de las guías desarrolladas con este fin; en nuestro hospital, el tratamiento habitualmente se inicia con 2 g de ceftazidima IV cada 8 horas más 15 mg/kg/día de amikacina IV, o con imipenem 50 mg/kg IV sin exceder 4 g/día. En nuestro análisis observamos que el éxito terapéutico ocurrió en 93% de los casos y que este porcentaje fue similar con la administración de ceftazidima/amikacina o imipenem. Otros esquemas prescritos, aunque en menor frecuencia, fueron ciprofloxacino, ceftriaxona o levofloxacino, esto ocurrió cuando el antibiótico se inició por un servicio distinto al de Hematología, porque estos antibióticos se han recomendado solo para el tratamiento de pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo.[21-27]

Observamos relación negativa entre el éxito terapéutico y el retraso del inicio del tratamiento, y con la administración de van-

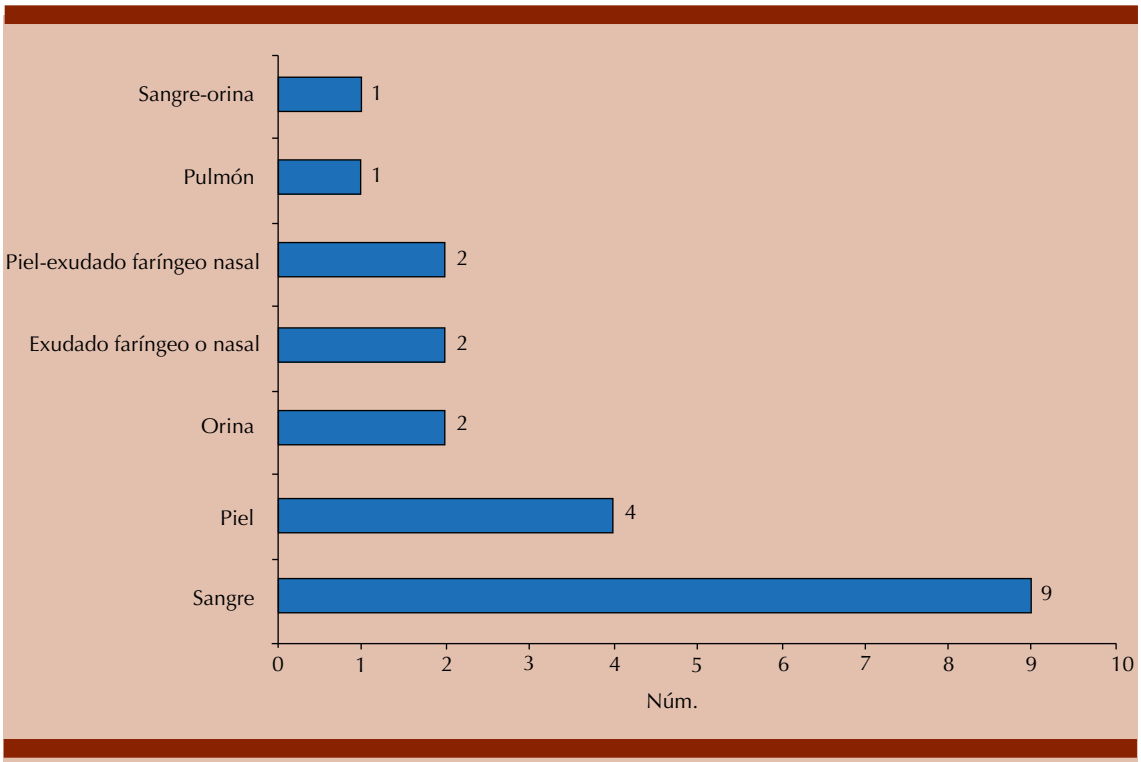

Figura 2. Sitios de cultivos positivos de pacientes con neutropenia febril.

comicina y anfotericina; esto se debe a que habitualmente los pacientes que fracasan iniciaron tardíamente el tratamiento, cursaron con persistencia de la fiebre y, por tanto, requirieron incremento de la cobertura antimicrobiana. Estos hallazgos son semejantes a los reportados por Rosa y colaboradores, que sugieren que la administración temprana de antibiótico se asocia con mayor tasa de supervivencia y que los mejores desenlaces ocurren cuando el retraso en el inicio de tratamiento es menor a 30 minutos.[28]

En nuestro estudio, los pacientes que fallecieron tuvieron menor número de neutrófilos al inicio del tratamiento empírico en comparación con los que alcanzaron el éxito terapéutico, todos tuvieron infección documentada por cultivos y hubo necesidad de escalar el tratamiento antimicrobiano empírico; todos estos son factores de mal pronóstico que se han identificado en diversos estudios.[16,19]

La elección adecuada del antibiótico empírico es trascendental, se sugiere que éste debe ser acorde con la gravedad del paciente, congruente con la epidemiología local; además, se promueve la administración racional de antibióticos porque en diversos estudios se ha observado que la prescripción de carbapenémico o piperacilina-tazobactam previa al evento de bacteriemia en pacientes con neutropenia febril se asocia con resistencias bacterianas, intubación, sepsis y muerte.[29]

Este estudio incluyó una muestra pequeña con las deficiencias inherentes al análisis retrospectivo; sin embargo, cumplió con el objetivo de documentar el éxito terapéutico en nuestros pacientes con neutropenia febril, los autores

https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i4.3077

consideramos que estos resultados son útiles para generar información local que permita identificar áreas de oportunidad.

CONCLUSIÓN

El porcentaje de éxito de tratamiento antimicrobiano de neutropenia febril en pacientes con leucemia aguda fue acorde con lo reportado previamente en la bibliografía y éste fue similar con los distintos esquemas antimicrobianos prescritos.

El inicio temprano del tratamiento ofrece mejores desenlaces, por tanto, es necesario estandarizar los criterios de diagnóstico y de tratamiento de la neutropenia febril con base en la epidemiología bacteriana local y las distintas guías de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. Cancer 2011:117(9):1917-27. doi: 10.1002/cncr.25691.
2. Keng MK, Sekeres MA. Febrile neutropenia in hematologic malignancies. Curr Hematol Malig Rep 2013;8(4):370-8. doi: 10.1007/s11899-013-0171-4.
3. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. Emerg Med Clin North Am 2014;32(3):549-61. doi: 10.1016/j.emc.2014.04.002.
4. 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):328-40.
5. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, et al. Severe Chronic Neutropenia International Registry. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. Blood 2006;107(12):4628-35. DOI: 10.1182/blood-2005-11-4370.
6. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. Clin Infect Dis 2004;39(Suppl 1):S25-31. DOI: 10.1086/383048.
7. Feld R, DePauw B, Berman S, Keating A, Ho W. Meropenem *versus* cefepime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. J Clin Oncol 2000;18(21):3690-8. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.21.3690.
8. Raad II, Escalante C, Hachem RY, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization: a prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. Cancer 2003;98(5):1039-47. DOI: 10.1002/cncr.11613.
9. Yahav D, Paul M, Fraser A, Sarid N, Leibovici L. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2007;7(5):338-48. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70109-3.
10. Furno P, Bucaneve G, del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2002;2(4):231-42.
11. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Gronzinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam *versus* beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. Cochrane Database Syst Rev 2013;(6):CD003038.
12. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. B-lactam monotherapy versus b-lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003;326(7399):1111. DOI: 10.1136/bmj.326.7399.1111.
13. Masmoudi S, Khanfir A, Maalej-Mezghan S, Hammami A, Frikha M. Chemotherapy-induced febrile neutropenia: About 186 episodes. Clinical, microbiological and therapeutic characteristics. Tunis Med 2015;93(4):217-22.
14. Dompeling EC, Donnelly JP, Deresinski SC, Feld R, Lane-Allman EF, De Pauw BE. Early identification of neutropenic patients at risk of grampositive bacteraemia and the impact of empirical administration of vancomycin. Eur J Cancer 1996;32A(8):1332-9. DOI: 10.1016/0959-8049(96)00050-0.
15. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008;46(12):1813-21. doi: 10.1086/588660.
16. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin *versus* liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 2004;351(14):1391-402. DOI: 10.1056/NEJMoa040446.
17. Alvarado-Ibarra M, Báez-Islas P, López-Hernández M. High risk febrile neutropenia: success rate of antibiotic schemes used in hematology department. Int J Current Research 2016;8(11):41247-52.
18. Lyman GH. A comparison of international guidelines for the prevention of chemotherapy-induced neutropenia. Curr Opin Hematol 2011;18(1):1-10. doi: 10.1097/MOH.0b013e328340dc51.
19. Ahn S, Lee YS, Chun YH, et al. Predictive factors of poor prognosis in cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. Support Care Cancer 2011;19(8):1151-8. doi: 10.1007/s00520-010-0928-4.

20. 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(16):3038-51. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.16.3038.
21. Bryant AL, Deal AM, Walton A, Wood WA, Muss H, Mayer DK. Use of ED and hospital services for patients with acute leukemia after induction therapy: one year follow-up. Leuk Res 2015;39(4):406-10. doi: 10.1016/j.leukres.2015.01.006.
22. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Infectious Diseases Society of America. 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):e56-93. doi: 10.1093/cid/cir073.
23. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. ESMO Guidelines Committee. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v111-v118. https://doi.org/10.1093/annonc/mdw325.
24. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. Haematologica 2013;98(12)1826-35. doi: 10.3324/haematol.2013.091025.
25. 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(6):794-810. doi: 10.1200/JCO.2012.45.8661.
26. Baden LR, Bensinger W, Angarone M, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. J Natl Compr Canc Netw 2012;10(11):1412-45. DOI: https://doi.org/10.6004/jnccn.2016.0093
27. Rivas-Llamas R, Best-Aguilera C, Fernández-Figueroa YM, y col. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. Rev Hematol Mex 2014;15(Supl 2):S207-S268.
28. Rosa RG, Goldani LZ. Cohort study of the impact of time to antibiotic administration on mortality in patients with febrile neutropenia. Antimicrob Agents Chemother 2014;58(7):3799-803. doi: 10.1128/AAC.02561-14.
29. Moghnieh R, Estaitieh N, Mugharbil A, et al. Third generation cephalosporin resistant Enterobacteriaceae and multidrug resistant gram-negative bacteria causing bacteremia in febrile neutropenia adult cancer patients in Lebanon, broad spectrum antibiotics use as a major risk factor, and correlation with poor prognosis. Front Cell Infect Microbiol. 2015;5:11. doi: 10.3389/fcimb.2015.00011.

https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i4.3077