



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“Eficacia de la profilaxis en neutropenia febril con
quinolonas en leucemia linfoblástica aguda de novo bajo
tratamiento de inducción a la remisión de alta intensidad”**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

P R E S E N T A:

DRA. ROSALBA MOSQUEDA CRUZ

ASESORA DE TESIS:
DRA. IRMA OLARTE CARRILLO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LIGEAGA”

CIUDAD DE MÉXICO, 16 NOVIEMBRE DEL 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Lino E. Cardiel Marmolejo

Director de Educación y Capacitación en Salud
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Dr. Juan Collazo Jaloma

Jefe del Servicio de Hematología
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel

Profesor Titular de Posgrado de la Especialidad de Hematología
Jefe del área clínica del Servicio de Hematología
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

Dra. Rosalba Mosqueda Cruz

Residente de Hematología
Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"



INDICE

RESUMEN GENERAL	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 Antecedentes	5
1.2 Neutropenia febril	6
1.3 Identificación del riesgo de Neutropenia febril	8
1.4 Profilaxis	10
1.5 Quinolonas	11
1.5.1 Mecanismo de Acción	11
1.5.2 Clasificación de las Quinolonas	13
1.5.3 Actividad Bacteriana de las Quinolonas	15
1.5.4 Reacciones adversas de las fluoroquinolonas	16
1.5.5 Mecanismo de Resistencia	16
1.6 Impacto del Tratamiento con Quinolonas como profilaxis de Neutropenia Febril en pacientes Oncológicos	18
1.7 Tratamiento Empírico de Neutropenia Febril	18
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
3. JUSTIFICACION	23
4. HIPOTESIS	24
5. OBJETIVOS	24
5.1 Objetivo General	24
5.2 Objetivo Secundario	24
6. METODOLOGÍA	24
6.1 Tipo y Diseño del Estudio	24
6.2 Universo de Trabajo	25
6.3 Tamaño de la muestra	25
6.4 Criterios de Inclusión	25
6.5 Criterios de Exclusión	26
6.6 Criterios de Eliminación	26
6.7 Definición de Variables a Evaluar	26
6.7.1 Variables (Tabla)	31
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	32
8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	32
9. RECURSOS	33
10. RESULTADOS	34
11. ANÁLISIS DE RESULTADOS	35
12. DISCUSION Y CONCLUSIONES	41
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43



EFICACIA DE LA PROFILAXIS EN NEUTROPENIA FEBRIL CON QUINOLONAS EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO BAJO TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN A LA REMISIÓN DE ALTA INTENSIDAD.

RESUMEN GENERAL

Debido a que la neutropenia febril es una de las primeras complicaciones asociadas a pacientes que inician tratamiento con quimioterapia y alcanzan una mortalidad durante el primer episodio cercana al 10%, se ha establecido diversos regímenes terapéuticos considerados de manera empírica.

Posteriormente se inició el desarrollo de esquema profilácticos basados en el uso de quinolonas debido a la prevalencia de *P. aeruginosa*, en la actualidad dichos regímenes de profilaxis se encuentran en controversia debido al uso de antibióticos profilácticos (toxicidad asociada a tratamiento, efectos adversos, etc). En hematología se encuentra en controversia el uso de quinolonas como agentes profilácticos, ya que su principal indicación son regímenes intensivos de tratamiento (linfomas de alto grado o leucemia mieloide).

El objetivo de este estudio fue identificar el valor de la adición de un esquema de quinolonas como profilaxis sobre la neutropenia con otros agentes antibióticos.

Diseño del estudio: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y analítico, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo atendidos con profilaxis antibiotica,

Analisis estadístico: Prueba de contraste de hipótesis basado en *ji* cuadrada, calculo de razón de momios (OR) y análisis de supervivencia por método de Kaplan – Meier

CONCLUSIONES: El uso de quinolonas profilácticas fue un factor de riesgo para el desarrollo de fiebre, pero a la larga a los 60 días el grupo que utilizo quinolonas presento una mejor supervivencia en comparación al grupo que no la utilizó.



1. INTRODUCCION

La neutropenia febril es un efecto secundario frecuente ante el uso quimioterapia mielosupresora en pacientes hematológicos y se asocia a una elevada morbilidad, mortalidad, así como al aumento en costos de hospitalización y tratamiento, incluso obliga a la disminución de la dosis optima acorde a la superficie corporal del paciente.

La profilaxis antibiótica reduce la incidencia de neutropenia febril, investigaciones recientes mediante meta-analisis confirman que la profilaxis con fluoroquinolonas disminuyen la mortalidad relacionada con neutropenia febril en pacientes con leucemia aguda quienes recibieron altas dosis de quimioterapia. El levofloxacino ha sido el agente estudiado más a fondo en este contexto ya que es bien tolerado y costado por los pacientes. (29)

1.1 ANTECEDENTES.

La neutropenia febril es uno de los grandes problemas a los que se enfrentan los pacientes con cáncer hematológico. Entre el 10% al 50% de los pacientes con una tumoración sólida como linfoma presentaran un episodio de fiebre asociada a neutropenia y >80% de los pacientes con leucemia presentaran al menos un episodio de neutropenia febril, algunos reportan hasta un 100% (1)

Solo en un 20% a 30% de los casos se documentara por clínica el foco infeccioso, la mayoría de los pacientes que desarrollan fiebre durante la neutropenia no tiene ningún sitio de infección identificable, al igual que ausencia de cultivos positivos. No obstante todos los pacientes con fiebre y neutropenia deben recibir tratamiento antibiótico empírico urgente (dentro de 2 horas) después de la presentación del cuadro, porque la infección puede progresar rápidamente a sepsis. Se ha documentado que hasta un 10% y 25% a 30% de los pacientes presentará bacteriemia. (2) La sepsis es un síndrome frecuente causado por infecciones graves en esta población de pacientes y sigue siendo la principal causa de mortalidad en ausencia de recaída, se presenta en alrededor del 40% de los pacientes tratados con quimioterapia de alta intensidad. (3)

Todas las guías de manejo de neutropenia febril existentes, recomiendan iniciar tratamiento empírico usando combinaciones de antibióticos como cefalosporinas de



tercera generación con acción anti-pseudomonas como Cefepime o ceftazidima en combinación con aminoglucósidos o bien iniciar con un carbapenemico de tipo Imipenem o Meropenem. (1-6)

Los microorganismos causantes de neutropenia febril han variado mucho en los últimos años. Al principio del desarrollo de la quimioterapia citotóxica, durante los años 1960 y 1970, los patógenos gram-negativos predominaron. Durante la década de 1980 y 1990, los organismos gram-positivos se hicieron más comunes debido a un mayor uso de catéteres venosos, que pueden permitir la colonización y la entrada por la piel de gram-positivos. (7-9)

En la actualidad, el estafilococo coagulasa-negativo es el más común aislado en la mayoría de los centros; las enterobacterias como *Enterobacter*, *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella* y gram-negativos como *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Stenotrophomona*, también se aíslan con gran frecuencia. (7-9)

Bacterias gram-negativas resistentes a antibióticos, están provocando un aumento en el número de infecciones en pacientes neutropénicos febriles.

En algunos centros, esto ha llevado a una tendencia epidemiológica hacia un predominio de patógenos gram-negativos en la población neutropénica; un ejemplo es *Acinetobacter*, el cual es ampliamente reconocido como un importante problema en las unidades de cuidados intensivos de Europa - Asia por su resistencia en pacientes neutropénicos. El surgimiento de estos microorganismos resistentes, ha llevado a la necesidad del uso de fármacos como los carbapenémicos, sin embargo, este incremento en su aplicación genera una disyuntiva, la generación de resistencia bacteriana si son mal administrados. (10)

1.2 NEUTROPENIA FEBRIL

De acuerdo a las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la neutropenia febril se define como la presencia de una temperatura oral igual o mayor de 38.5°C o dos mediciones consecutivas de la temperatura mayores de 38°C por 2 horas



y una cuenta absoluta de neutrófilos de $< 0.5 \times 10^9/L$. o se espera que caigan por debajo de $0.5 \times 10^9/L$. (1,2) **TABLA 1**

La Sociedad Americana de Enfermedades infecciosas (IDSA) define fiebre como la medida de temperatura oral única de $>38.3^{\circ}C$ ($101^{\circ}F$) o una temperatura de $>38.0^{\circ}C$ ($100.4^{\circ}F$) sostenida durante un período de una hora. La neutropenia se define como una cuenta absoluta de neutrófilos de <500 células/ mm^3 o un conteo absoluto de neutrófilos que se espera disminuya a < 500 células/ mm^3 durante las próximas 48 horas, a diferencia de las guías de la ESMO en las que no se especifica este periodo de tiempo en que se espera el descenso de la cuenta de neutrófilos. (3) **TABLA 1**

Las guías para la prevención y tratamiento de infecciones relacionadas con cáncer del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011 definen neutropenia febril como una temperatura única de $38.3^{\circ}C$ o una temperatura $>38.0^{\circ}C$ sostenida durante un período de una hora, más una cuenta absoluta de neutrófilos de <500 células/ mcL o un conteo absoluto de neutrófilos <1000 células/ mcL que se espera disminuya a < 500 células/ mcL durante las próximas 48 horas. (3) **TABLA 1**

Las tres principales guías internacionales para definir neutropenia febril varían en la cifra de temperatura, pero coinciden en la cifra menor a 500 células por microlitro de neutrófilos para el diagnóstico de neutropenia febril.

TABLA 1.

Definición de Neutropenia febril de acuerdo a las Guías internacionales (ESMO, IDSA, NCCN)

NEUTROPENIA FEBRIL	ESMO	Temperatura	<ul style="list-style-type: none"> •Una determinación $\geq 38.5^{\circ}C$ ó •Dos mediciones consecutivas $>38^{\circ}C$ por dos horas
		Neutrófilos	<ul style="list-style-type: none"> •Cuenta absoluta $< 0.5 \times 10^9/L$
	IDSA	Temperatura	<ul style="list-style-type: none"> •Única $>38.3^{\circ}C$ ó •$38^{\circ}C$ sostenidos durante una hora
		Neutrófilos	<ul style="list-style-type: none"> •Cuenta absoluta <500 Células/mm^3 durante las próximas 48 horas
	NCCN	Temperatura	<ul style="list-style-type: none"> • Única de $38.3^{\circ}C$ ó • $>38^{\circ}C$ sostenida durante una hora
		Neutrófilos	<ul style="list-style-type: none"> •<500 Células/μL, ó •<1000 Células/μL, que se espera disminuya a < 500 Células/μL durante las próximas 48 horas



El uso de la temperatura axilar no se recomienda, debido a que puede no reflejar con exactitud la temperatura corporal central. La medición de la temperatura rectal al igual que los exámenes rectales debe evitarse durante la neutropenia ya que estos, facilitan la entrada a la mucosa y los tejidos blandos circundantes de microorganismos que colonizan en intestino y acarrear graves complicaciones. (4)

1.3 IDENTIFICACIÓN DEL RIESGO DE NEUTROPENIA FEBRIL

Los principales factores de riesgo después de la quimioterapia citotóxica son: severidad y duración de la granulocitopenia. Las barreras de la piel y mucosas pueden ser interrumpidas por la quimioterapia, por la inserción de catéteres que predisponen a colonización por microorganismos (estafilococos u hongos), procedimientos invasivos de diagnóstico o por el crecimiento del tumor. La disminución en la producción de la saliva o la retención de secreciones debido a la obstrucción del tumor (particularmente en pacientes con cáncer de pulmón) facilita el crecimiento de patógenos. (2)

La evaluación inicial de todo paciente hemato-oncológico con riesgo de desarrollar neutropenia febril, debe incluir una historia clínica detallada, mencionando la naturaleza de la quimioterapia a administrar, antibiótico profiláctico recibido previamente, uso esteroides concomitantes u otros inmunosupresores, la reciente colonización o infección documentada junto con sus antibiograma y sensibilidades, procedimientos y cirugías recientes, y las alergias a medicamentos principalmente (28)

En pacientes neutropénicos, los signos y síntomas de la inflamación pueden ser mínimos o ausentes, la falta de respuesta inflamatoria puede hacer la detección oportuna de la infección más difícil y requiere un examen físico más sutil. La evaluación cuidadosa de sitios comunes de las infecciones deberían incluir: boca, faringe, esófago, pulmones, periné, ojos, piel y sitios de accesos vasculares. (28)

Los estudios de laboratorio deberán incluir hemograma completo, los niveles de creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, niveles de transaminasas, y cultivos. Los hemocultivos deben obtenerse de una vena periférica y catéter venoso central en caso de tenerlo. Si presentara datos clínicos de infección respiratoria, una radiografía de tórax es de utilidad.



Existen múltiples variables que identifican a un paciente con mayor riesgo de complicaciones y mortalidad derivada de neutropenia uno de los más empleados derivado de un estudio de 756 pacientes con neutropenia es el índice de MASCC (*Multinational Association for Supportive Care in Cancer*), el cual evalúa siete puntos incluyendo la severidad de los síntomas en dos grados los cuales no son acumulables, lo que da una puntuación máxima de 26 y cuya interpretación supone que un score de ≥ 21 predice un riesgo $<5\%$ para complicaciones severas y una muy baja mortalidad ($<1\%$) en pacientes neutropénicos febriles. (2 3,26) **TABLA 2**

TABLA 2.

Sistema de puntuación para riesgo de complicaciones en pacientes neutropénicos febriles, basado en el modelo predictivo Multinational Association for Supportive Care in Cancer

Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC).	
Característica	Puntuación
Severidad de la enfermedad	
*Ausencia de síntomas o síntomas leves	5
*Síntomas moderados	3
Ausencia de hipotensión	5
Ausencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	4
Tumor sólido o ausencia de infección micótica en tumor hematológico	4
Paciente ambulatorio	3
Ausencia de deshidratación	3
Edad <60 años	2

Las guías de la IDSA recomiendan valorar el riesgo al inicio de la fiebre, se considera un paciente de alto riesgo aquel en el que se espera un periodo de neutropenia prolongado (7 días de duración) y un recuento absoluto de neutrófilos [CNA] < 100 células / mm³ tras quimioterapia citotóxica. También se considera de alto riesgo aquel que presente comorbilidades, incluyendo hipotensión, neumonía, mucositis, infección en sitio de inserción de catéteres, nuevos infiltrados en radiografías, hipoxemia, dolor abdominal de nueva aparición o cambios neurológicos.

El incremento de las transaminasas a >5 veces los valores normales o disminución de la depuración de creatinina < 30 ml/min son consideradas un parámetro para inicio de



antibióticos. Los pacientes con leucemia o aquellos que recibieron un trasplante de células progenitoras, se consideran de alto riesgo. Estos pacientes deben ser hospitalizados para recibir terapia antibiótica empírica. Los pacientes de bajo riesgo, incluyen aquellos con un periodo previsto de neutropenia breve (< 7 días de duración) o con pocas o ninguna comorbilidad, lo cual los hace candidatos a tratamiento con antibióticos orales. (3) Hay que destacar que un paciente neutropénico afebril debe recibir tratamiento como un paciente de alto riesgo si tiene signos y síntomas de un proceso infeccioso. (3,14)

1.4 PROFILAXIS

En pacientes de alto riesgo (MASCC <21, con un periodo de más de 7 días de neutropenia esperados) sin fiebre, signos o síntomas de infección, se debe iniciar tratamiento empírico profiláctico con ciprofloxacino más amoxicilina-ácido clavulánico. Otros regímenes, incluyendo monoterapia con levofloxacino la cual se recomienda en situaciones de mayor riesgo como pacientes con mucositis, o la combinación de ciprofloxacino más clindamicina, se recomiendan como segunda elección. Los pacientes que recibieron tratamiento previo con fluoroquinolonas no deben recibir tratamiento profiláctico empírico oral con una fluoroquinolona. (2-5)

La terapia antimicótica profiláctica por vía oral, se encuentra indicada en los pacientes de alto riesgo, pero, no hay consenso sobre el medicamento de primera elección a emplearse (3).

La profilaxis contra la infección fúngica (Candidemia), se recomienda en grupos de pacientes en quienes el riesgo de candidiasis invasiva es sustancial (pacientes en trasplante de células progenitoras alogénico (HSCT) o en pacientes con leucemia aguda linfocítica y en tratamiento de quimioterapia intensa de inducción a la remisión). El fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, micafungina y caspofungina son alternativas aceptables. (2-4)

La profilaxis contra las infecciones invasivas por *Aspergillus* con posaconazol debe ser considerada para pacientes seleccionados mayores de 13 años de edad que se someten a quimioterapia intensiva para leucemia aguda o síndromes mielodisplásicos (MDS), en quienes el riesgo de la aspergilosis invasiva, sin profilaxis es sustancial (3). La profilaxis



contra la infección por *Aspergillus* en pre-trasplante alogénico o autólogo no se ha demostrado ser eficaz.

En pacientes de bajo riesgo no se encuentra indicado tanto el uso de tratamiento profiláctico antibacteriano como profilaxis antifúngica. (3)

1.5 QUINOLONAS

Estos fármacos son por completo sintéticos y desde el punto de vista estructural se relacionan de modo estrecho con el ácido nalidíxico, siendo éste fármaco el más antiguo del grupo de las quinolonas no fluoradas, y que carece de utilidad para las infecciones generalizadas. (15)

1.5.1 MECANISMO DE ACCIÓN

Las quinolonas se dirigen contra la DNA girasa bacteriana y la topoisomerasa IV.

Las fluoroquinolonas ingresan en la célula por difusión pasiva a través de canales de acuoporinas que se encuentran en la membrana exterior. Dentro de la célula inhiben la replicación del DNA bacteriano al interferir con la acción de la girasa del DNA (topoisomerasa II) durante el crecimiento y la reproducción bacterianos. La fijación de la quinolona a la enzima y el DNA para formar un complejo ternario anula la etapa de unión repetida y puede ocasionar la muerte celular al inducir segmentación del DNA.

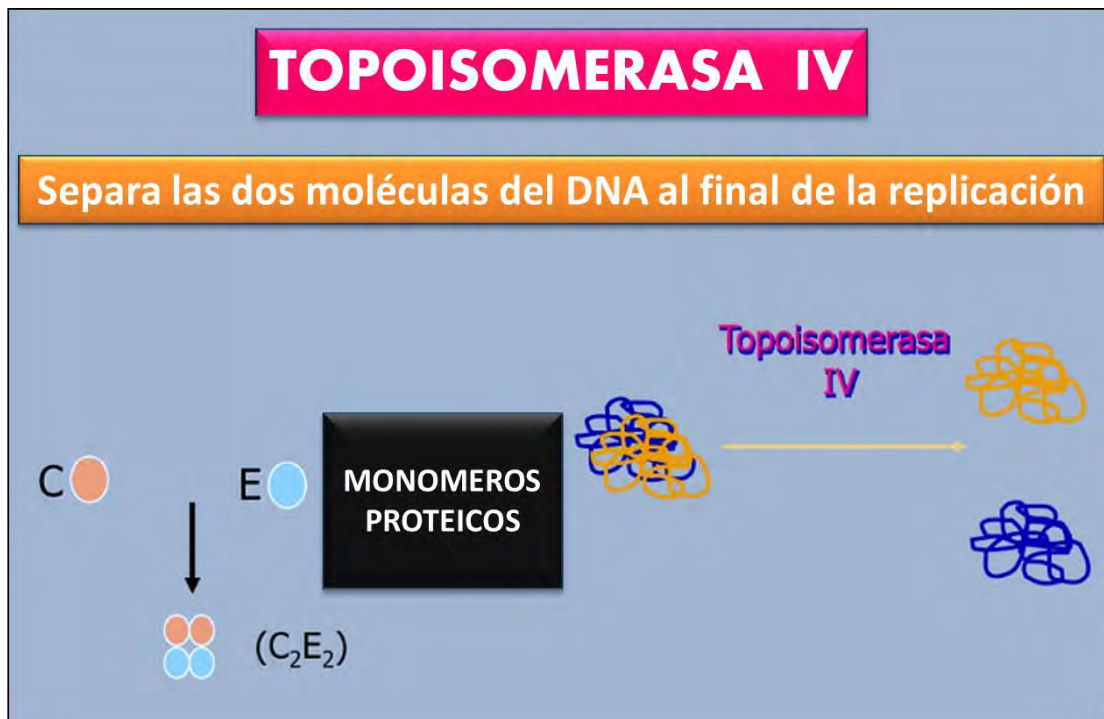
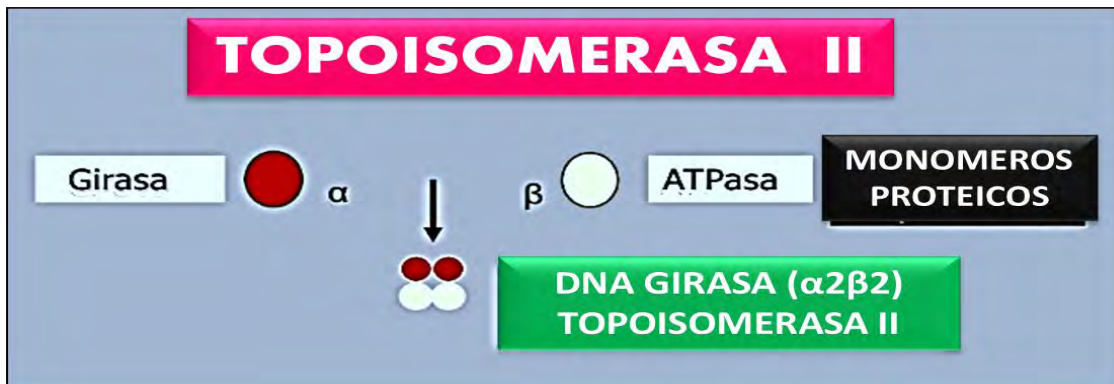
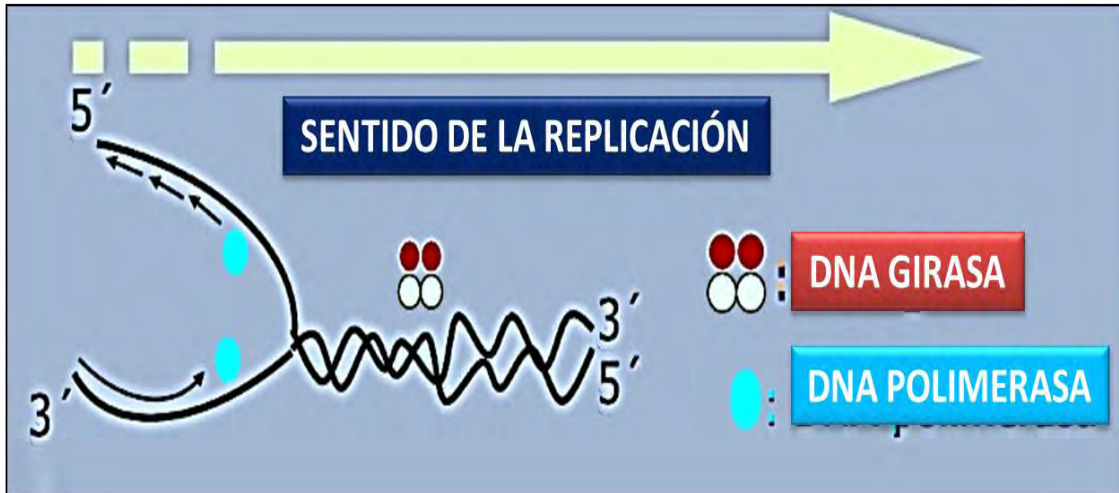
Como la girasa del DNA es un blanco definido en el tratamiento antimicrobiano, la resistencia cruzada con otros fármacos de esta clase administrados más a menudo es rara, pero se ha incrementado en el caso de los agentes bacterianos resistentes a muchos compuestos. (19) **(FIGURA 1)**



FIGURA 1.

Mecanismo de acción de las quinolonas

Tomada de Aldred, 2014 ⁽¹⁹⁾



1.5.2 CLASIFICACIÓN DE LAS QUINOLONAS

El primer fármaco de la familia de las quinolonas, el ácido nalidíxico, es una naftiridina que primero fue aislado por George Lesher y sus colegas en 1962 como un subproducto de la síntesis de la cloroquina (**TABLA 3**). El ácido nalidíxico se introdujo en la clínica en la década de 1960 para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario causadas por bacterias entéricas por la década de 1970. El ácido nalidíxico y ácido oxolínico fueron las quinolonas de primera generación que fueron utilizados con mayor frecuencia en la clínica. Norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacina y son las quinolonas de segunda generación más relevantes. En las quinolonas de segunda generación destacan norfloxacin, ciprofloxacina y ofloxacina, muestran considerablemente mejor actividad contra la girona, una mayor penetración en los organismos Gram-positivos, y una farmacocinética farmacodinamia mejorada. (**TABLA 3**)

La norfloxacin se considera que es la primera quinolona de amplio espectro, y se utilizó en mayor medida que el ácido nalidíxico. Desafortunadamente, debido a los niveles séricos bajos y pobre penetración en el tejido, norfloxacin todavía se limita a utilizar para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario y enfermedades de transmisión sexual. La ciprofloxacina fue la primera quinolona que muestra una actividad significativa fuera del tracto urinario. Después de más de 20 años de uso clínico, ciprofloxacina sigue siendo uno de los fármacos antibacterianos más comúnmente prescritos y se utiliza para tratar una variedad de infecciones por Gram negativos y en menor medida por Gram-positivos.

El éxito clínico de ciprofloxacina dio lugar a una serie de quinolonas de nueva generación que muestra un espectro aún más amplio de actividad, especialmente contra bacterias Gram-positivas, levofloxacina, moxifloxacina, y esparfloxacino (**FIGURA 2**). Estas han tenido mayor éxito y mostrado una buena actividad contra las infecciones del tracto respiratorio y bacterias Gram-positivas. Por otra parte, la farmacocinética de levofloxacino es ventajosa en comparación con los de otros miembros de la familia, y el tratamiento requiere de una sola pastilla al día. (19) (**FIGURA 2**)



FIGURA 2.
 Estructura bioquímica de las quinolonas.
 Tomada de Aldred, 2014 ⁽¹⁹⁾

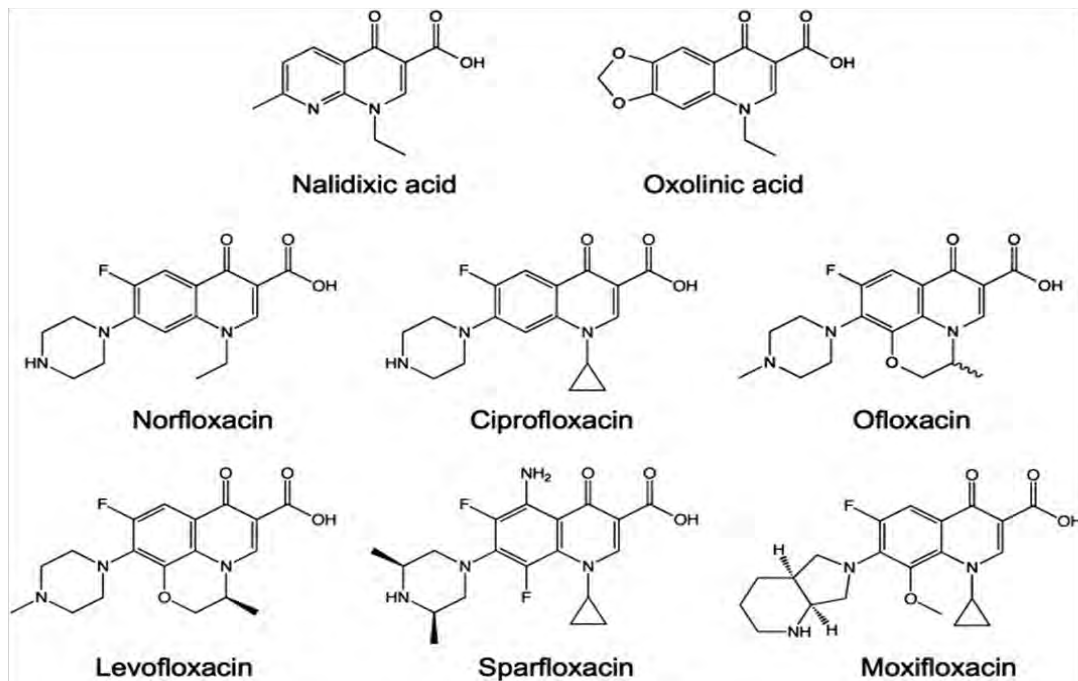


TABLA 3.
 Clasificación de las quinolonas por generaciones.

No FLUORADAS 1ª GENERACIÓN	FLUORADAS 2ª GENERACIÓN	3ª GENERACIÓN	4ª GENERACIÓN
Ácido Nalidíxico	<i>Norfloxacino</i>	<i>Difloxacino</i>	<i>Moxifloxacino</i>
<i>Ácido Oxolínico</i>	<i>Pefloxacino</i>	<i>Lomefloxacino</i>	<i>Trovafloxacino</i>
<i>Ácido Piromídico</i>	<i>Ofloxacino</i>	<i>Esparfloxacino</i>	<i>Cinafloxacino</i>
<i>Ácido Pepemídico</i>	<i>Enoxacino</i>	<i>Fleroxacino</i>	
<i>Cinoxacino</i>	<i>Ciprofloxacino</i>	<i>Temafloxacino</i>	
<i>Acrosoxacino</i> (<i>Rosoxacino</i>)	<i>Amifloxacino</i>	<i>Levofloxacino</i>	
		<i>Grepafloxacino</i>	
		<i>Gatifloxacino</i>	



El ácido nalidíxico y ácido oxolínico fueron las quinolonas de primera generación que fueron utilizados con mayor frecuencia en la clínica. Norfloxacin, ciprofloxacina, ofloxacin y son las quinolonas de segunda generación más relevantes. Levofloxacina (isómero levógiro de la ofloxacin), esparfloxacino, y moxifloxacina son las quinolonas de nueva generación.

1.5.3 ACTIVIDAD BACTERIANA DE LAS QUINOLONAS

Todas las fluoroquinolonas son bactericidas. En general, tienen eficacia contra los microorganismos gramnegativos como enterobacterias, pseudomonas, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella*, *Chlamydia* y micobacterias. Aunque activas contra algunos microorganismos grampositivos, deben evitarse en las infecciones por neumococos y enterococos. Su actividad contra los anaerobios es escasa. (15)(TABLA 4)

TABLA 4.

Espectro de acción de las quinolonas contra microorganismos

1ª GENERACIÓN	2ª GENERACIÓN	3ª GENERACIÓN	4ª GENERACIÓN
<p>Activas sobre gramnegativos</p> <p>Antisépticos urinarios</p>	<p>Espectro más amplio</p> <p>Infecciones sistémicas</p> <p>Poco activas contra Grampositivos, aerobios y anaerobios</p> <p>Ciprofloxacino mayor actividad</p>	<p>Activos sobre estreptococos y estafilococos</p> <p>Infecciones respiratorias</p>	<p>Activos sobre estreptococos y estafilococos</p> <p>Infecciones respiratorias</p>

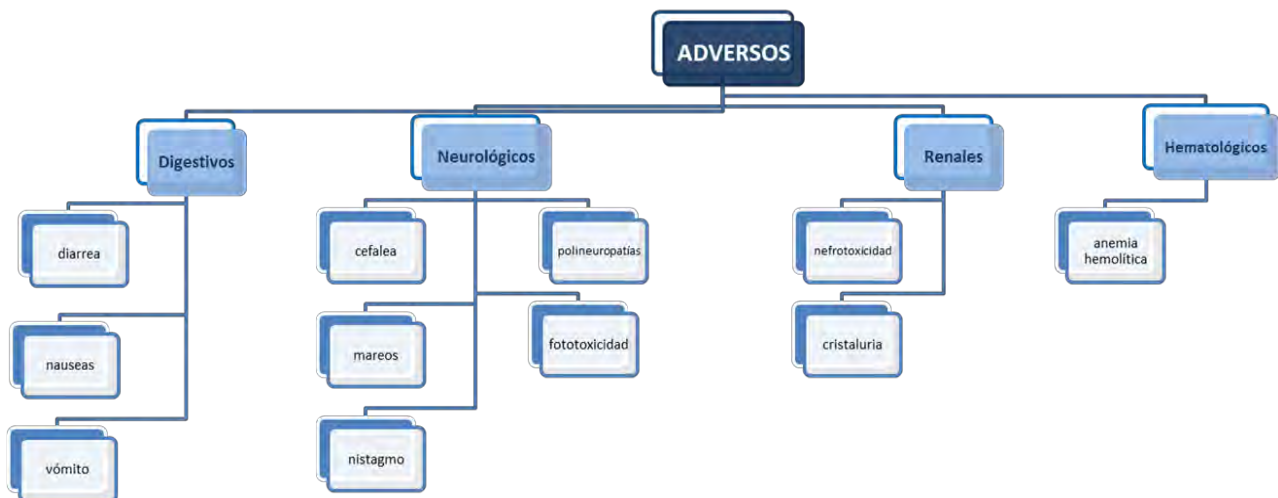


1.5.4 REACCIONES ADVERSAS DE LAS FLUOROQUINOLONAS

Se han informado tras la administración de fluoroquinolonas toxicidades similares a las producidas por el ácido nalidíxico, entre los cuales se encuentran náuseas, vómitos y dolor abdominal. Pueden ocurrir también tras su ingestión fotosensibilidad, urticaria y fiebre. Pueden encontrarse, además de la diarrea, las reacciones adversas que se describen a continuación. (15) **(ESQUEMA 1)**

ESQUEMA 1.

Reacciones adversas de las fluoroquinolonas



El tratamiento con estos medicamentos durante más de dos semanas puede afectar de manera adversa la función hepática.

1.5.5 MECANISMOS DE RESISTENCIA

Actualmente la resistencia a las quinolonas se ha incrementado por encima del 60% en la mayoría de las bacterias Gram-negativas, debido a esto la profilaxis con quinolona no es eficaz y puede generar un riesgo para barrer la flora bacteriana normal e incrementar el riesgo de infecciones. (15,19)

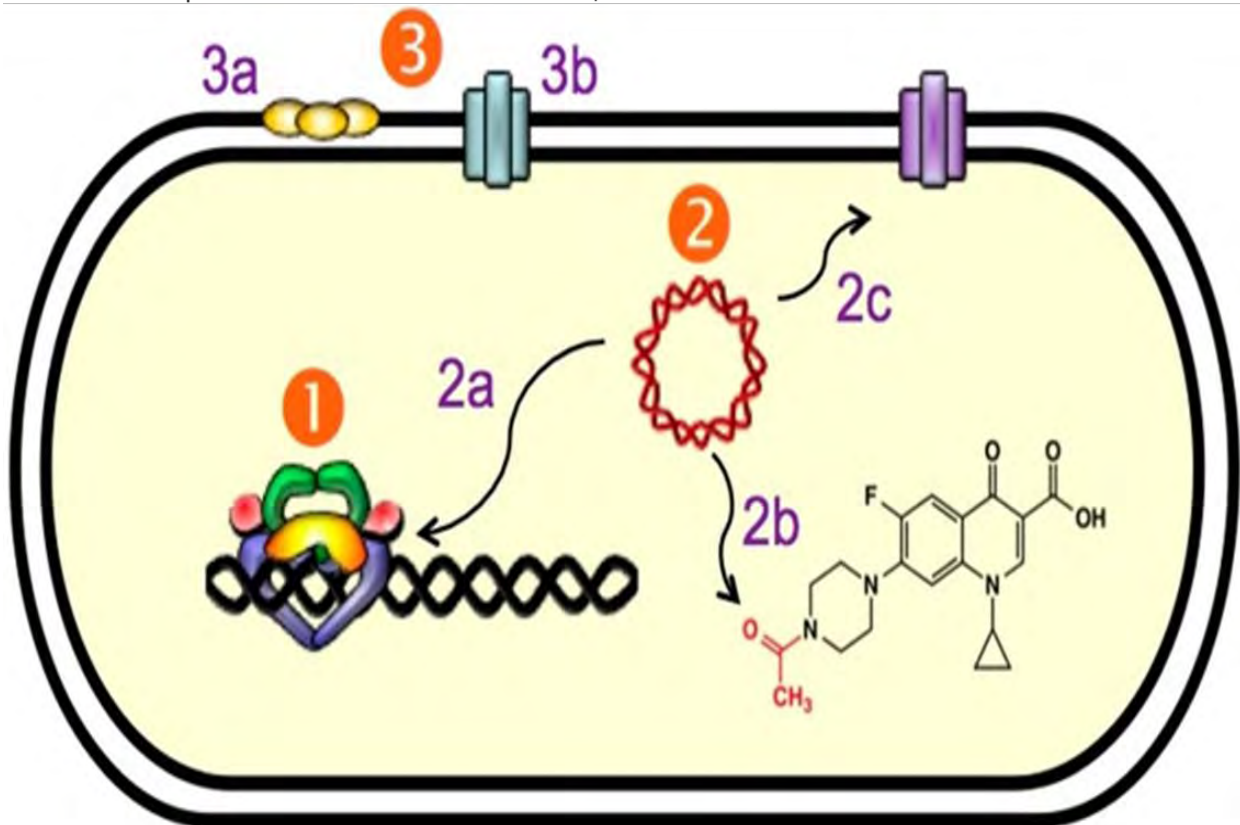


Los mecanismos más comunes de resistencia que desarrollan las bacterias gram-negativas contra algunas quinolonas, son: **(FIGURA 3)**

- Supresión del gen *ratG* que codifica para la catalasa.
- Mutación en la subunidad A de la DNA-girasa.
- Mutación en la subunidad C de la betalactamasa.
- Metilación del "receptor" 50S e impidiendo la unión de los antibióticos.
- Cambios en la sensibilidad de la dihidrofolato reductasa.

FIGURA 3. MECANISMOS DE RESISTENCIA A QUINOLONAS.

(1) la resistencia mediada por Target. (2) resistencia mediada por plásmidos. (3) la resistencia mediada por cromosomas. Tomada de Aldred, 2014 ⁽¹⁹⁾



1.6 IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON QUINOLONAS COMO PROFILAXIS DE NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES ONCOLÓGICOS.

El uso de quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino) son una estrategia popular como profilaxis en pacientes que cuentan con un puntaje de riesgo alto de neutropenia febril. Su fundamento se basa principalmente en la cobertura de bacilos Gram-negativos. Su principal indicación continúa siendo en aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento de leucemias agudas o aquellos que van a ser sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos durante la etapa de adherencia del injerto. (30) A pesar de que en diversas series se ha reportado una tasa de alrededor del 5% de cepas de *Escherichia coli* resistentes a quinolona (31) su uso indiscriminado ha incrementado esa tasa de resistencia hasta en un 40%. (32)

1.7 TRATAMIENTO EMPÍRICO EN NEUTROPENIA FEBRIL

Las consideraciones generales para el manejo de neutropenia febril en un paciente de alto riesgo recomiendan iniciar tratamiento empírico en un lapso menor a 2 horas del inicio del cuadro bacteremia y algunos estudios recomiendan en la primera hora ya que esto se asocia a un incremento en la supervivencia, inclusive se refiere que con cada hora que pasa sin iniciar tratamiento, la mortalidad aumenta un 7.6% en forma progresiva durante las primeras 6 horas (2). La recomendación es usar un beta-lactámico con acción anti-pseudomonas, tal como cefepime, un carbapenémico (meropenem o imipenem-cilastatina), o piperacilina-tazobactam (3). Otros antimicrobianos (aminoglucósidos, fluoroquinolonas y / o vancomicina) puede ser añadido a la pauta inicial de tratamiento en caso de complicaciones (por ejemplo, hipotensión) o si se sospecha de un agente causal con sensibilidad a estos (en el caso de la vancomicina: infección de catéter, piel, tejidos blandos, inestabilidad hemodinámica), pero no es una recomendación de primera línea (3). Guías europeas recomiendan añadir al manejo un aminoglucosido en combinación con una cefalosporina, sin embargo esta estrategia no ha demostrado que mejore la eficacia. (2, 22) **TABLA 5**

La duración de la terapia con antibióticos se recomienda se mantenga durante al menos 3-5 días, que es el tiempo estimado que se requiere generalmente para determinar la eficacia del régimen empírico. (28)



TABLA 5.

Terapia empírica en pacientes neutropénicos . Muchos regímenes han sido evaluados y se ha encontrado que la combinación de dos o tres fármacos, han favorecido la terapia inicial empírica en pacientes neutropénicos. (22)

REGIMENES DE TERAPIA EMPIRICA EN PACIENTES NEUTROPENICOS
Ceftazidima + aminogluosido +/- vancomicina
Imipenem (meropenem) + aminogluosido +/- vancomicina
Piperacilina + aminogluosido +/- vancomicina
Cefepime + aminogluosido +/- vancomicina
Ciprofloxacino + aminogluosido
Ciprofloxacino + ceftazidima
** Monoterapia** (imipenem, meropenem, ceftazidima o cefepime)

Si vancomicina u otro agente activo contra gram-positivos, se añaden al régimen inicial por razones clínicas y no se encuentran cultivos positivos se debe suspender el régimen de tratamiento a más tardar en 2 a 3 días. Al igual que con vancomicina, los nuevos agentes contra gram-positivos como linezolid, tigeciclina o la daptomicina, no tienen ningún papel demostrado en la cobertura empírica de rutina y pueden desencadenar la aparición de resistencia. (2-5)

En casos en los que hay sospecha de infecciones por microorganismos resistentes se debe considerar lo siguiente: (2-3)

- Staphylococcus aureus resistente a metilina (SAMR): Adición temprana de vancomicina, linezolid o daptomicina.
- Enterococos resistentes a vancomicina (ERV): Considerar la posibilidad de adición temprana de linezolid o daptomicina.
- Microorganismos productores de beta-lactamasas (MBL) Considerar el uso temprano de un carbapenem.
- Klebsiella pneumoniae carbapenemasas (KPC) considerar el uso de tigeciclina y colestín



Es importante puntualizar que la presencia de microorganismos productores de beta-lactamasa, principalmente entre las especies de Klebsiella y E. coli, confieren una amplia gama de resistencia a los antibióticos beta-lactámicos. Estos patógenos son susceptibles a menudo sólo a los carbapenémicos, como imipenem o meropenem. Organismos productores de carbapenemasas aislados de las especies de Klebsiella y Pseudomonas aeruginosa han sido reportados como causantes de infecciones que son resistentes a los carbapenémicos. Además especies gram-positivas, tales como SAMR y ERV, se han vuelto más comunes y se presentan hasta en el 20% y > 50% respectivamente (3, 6, 25).

Los microorganismos con mayor frecuencia aislados en la actualidad en los cultivos de pacientes con neutropenia febril son Gram-negativos. En el siguiente **CUADRO 1**, se muestran los patógenos más comúnmente aislados en los cultivos. (7-9)

CUADRO 1.

Patógenos bacterianos aislados con mas frecuencia en pacientes con neutropenia febril

GRAM-POSITIVOS	GRAM-NEGATIVOS
Estafilococo coagulasa-negativo	Escherichia coli
Estafilococo aureus	Especies de Klebsiella
Estafilococo aureus metilino resistente	Especies de enterobacter
Especies de enterococo	Pseudomona aeruginosa
Estreptococo viridians	Especies de Citrobacter
Streptococo pneumoniae	Especies de Acinetobacter
Streptococo pyogenes.	Stenotrophomonas maltophilia.

Se puede sospechar el microorganismo causante del cuadro de neutropenia febril por el órgano afectado. (**CUADRO 2**)



CUADRO 2.

Microorganismos mas comunes causantes de infección de acuerdo a su localización.

ORIGEN	PATÓGENO MÁS COMÚN
Desconocido	Estafilococo coagulasa negativo, Escherichia coli, Enterococcus.
Pulmón	Pseudomonas aeruginosa, Neumococo alfa hemolítico, especies de Acinetobacter.
Abdomen	E. coli, Pseudomonas aeruginosa, especies de Clostridium Especies de Enterococcus, Especies de Klebsiella.
Urogenital	E. coli, Klebsiella, P. aeruginosa
Tejidos blandos.	Staphylococcus aureus, Streptococo alfa-hemolítico
Catéter venoso central	Staphylococo coagulasa negativo, Corynebacteriae, Propionibacterium, Candida albicans, Candida tropicalis

La modificación del esquema antibiótico empleado debe estar basada en los resultados de cultivos. En caso de fiebre persistente en un paciente estable hemodinámicamente y sin datos de infección no deberá modificarse el tratamiento a menos que haya sospecha de un foco infeccioso o resultados de cultivos que ameriten cambio de régimen antibiótico. (3, 4, 6)

Si un paciente permanece hemodinámicamente inestable después del haberse aplicado las dosis iniciales de tratamiento empírico, debe añadirse antibióticos que cubran hongos, gram-positivos, gram-negativos y anaerobios. (3, 4, 6)

En 2011 en el servicio de Hematología del Hospital General de México se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y prolectivo en el que se analizaron los resultados de la toma de cultivos semanales (nasal, faríngeo, sangre, urocultivo y coprocultivo) de pacientes con leucemia aguda durante la etapa de inducción en un periodo de nueve meses. (20)



En el cual se estudiaron 67 casos, en su mayoría de leucemia linfoblástica aguda (n=55). Las bacterias aisladas con mayor frecuencia fueron grampositivas (56%), [S epidermidis (32%), seguidas de las gramnegativas (Escherichia coli (14.7%)). Los principales sitios de aislamiento fueron la cavidad nasal, la faringe y la sangre. La frecuencia de Pseudomonas aeruginosa fue de 3%. La resistencia a los antibióticos se observó, principalmente, para ciprofloxacino, en especial de Pseudomonas aeruginosa (67%) a diferencia de piperacilina-tazobactam y cefepime en donde la sensibilidad fue, incluso, de 85%. Escherichia coli fue la más sensible a imipenem, meropenem y amikacina (95, 50 y 86%, respectivamente). Todos los estafilococos tuvieron alta sensibilidad a vancomicina (> 90%). (20)

Se realizó un estudio analítico- observacional de casos y controles, entre los años 2011 y 2012, donde se comparó dos grupos de pacientes, uno bajo tratamiento con antibióticos administrados en bolo y otro bajo tratamiento con antibióticos en infusión, en ambos brazos tenemos dos tipos de pacientes unos tratados con una cefalosporina de tercera generación /ceftazidima) y por un carbapenem (imipenem). En el cual se obtuvieron los siguientes resultados: el mayor número de pacientes con menor tiempo de duración de la fiebre se encontró con la estrategia de tratamiento a base de imipenem en infusión (20%), por otra parte el mayor número de fracasos se encontró con el uso de cefepime en bolo (26.7%). La duración de la fiebre en relación a la edad de los pacientes fue muy variable. El mayor porcentaje de pacientes con duración menor a 24 horas se encontró en el grupo de menos de 35 años (18.7%) al igual que el mayor número de fracasos (28%). (23)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La presencia de neutropenia febril en pacientes hematológicos es una de las complicaciones más comunes y más temidas, que pueden llevar a la muerte en forma rápida al paciente. Diversos ensayos realizados desde la última década del siglo XX sugieren que el uso de quinolonas es eficaz para la reducción de eventos de neutropenia febril en especial en pacientes que son sometidos a un tratamiento intensivo de quimioterapia o aquellos sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.



Al inicio del desarrollo de las diferentes recomendaciones solo un 3-5% de especies *Escherichia coli* aislados de pacientes con neutropenia eran resistentes al tratamiento con ciprofloxacino o levofloxacino, actualmente se sabe que dentro de los principales medicamentos que han generado resistencias son las quinolonas e inclusive su uso puede predisponer al desarrollo de nuevas especies multiresistentes y al barrido de flora intestinal complicando el cuadro de los pacientes.

En el 2013, en el Servicio de Hematología del Hospital General de México, se realizó el análisis de diferentes cultivos de pacientes portadores de neutropenia febril. Dentro del patrón de resistencia, las quinolonas fueron los antibióticos en los que se aislaron en mayor medida una resistencia antibiótica. (20)

3. JUSTIFICACIÓN

La neutropenia febril secundaria al tratamiento quimioterapéutico es la principal causa de mortalidad y morbilidad en pacientes con leucemia aguda.

Estudios realizados en el Hospital General de México muestran que el 75% de las muertes durante la fase de tratamiento de inducción a la remisión en pacientes con leucemia aguda son causadas por infecciones asociadas a neutropenia. Durante la fase de consolidación las infecciones fueron la causa del 84.61% de las muertes. (12,13)

Es evidente que la principal causa de mortalidad en nuestros pacientes son los procesos infecciosos relacionados a neutropenia secundaria al tratamiento quimioterapéutico, dentro de la profilaxis, las quinolonas son los principales fármacos que se encuentran disponibles en nuestro medio, para prevenir la infección principalmente por *Pseudomonas aeruginosa*. Debido a que en nuestra población existe una alta resistencia de las bacterias principalmente Gram-negativas a las quinolonas existen un riesgo de que su uso no solo no beneficie y prevenga a nuestros pacientes sino que predisponga a una mayor mortalidad asociada al tratamiento y a la adquisición de gérmenes multi resistentes.



4. HIPOTESIS

Si se brinda una cobertura profiláctica basada en quinolonas en pacientes con neutropenia febril, quienes están recibiendo esquema de inducción a la remisión de leucemia linfoblástica aguda de novo, entonces disminuirá el número de eventos de neutropenia febril, teniendo un impacto en los días de fiebre, estancia hospitalaria, complicaciones asociadas. Por lo que se establece la siguiente hipótesis.

Si en la actualidad la sensibilidad de las diferentes bacterias Gram-negativas a las quinolonas, se ha reducido drásticamente debido principalmente a su uso indiscriminado, entonces si esta estrategia se utiliza como terapia de profilaxis no se reducirá el número de eventos de neutropenia febril, en comparación con aquellos pacientes que se encuentren recibiendo cualquier otro tipo de antibiótico profiláctico.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Valorar la eficacia de la terapia profiláctica con quinolonas para la prevención de eventos de neutropenia febril en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo en tratamiento de inducción a la remisión de alta intensidad, en el Servicio de Hematología del Hospital General de México.

5.2 OBJETIVO SECUNDARIO

Demostrar que la profilaxis con quinolonas en neutropenia febril disminuye el número de días que el paciente cursa con fiebre y por consecuencia disminuye el número de días de estancia hospitalaria.

6. METODOLOGIA

6.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, transversal, analítico



6.2 UNIVERSO DE TRABAJO

Se seleccionaron pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de novo, tratados con cualquier protocolo institucional en el servicio de Hematología del Hospital General de México y que recibieron fase de inducción a la remisión de alta intensidad, en el periodo comprendido de enero 2012 a junio 2016, todos los casos contaron con soporte mediante factor estimulante de colonias granulocíticas.

6.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

La fórmula del cálculo del tamaño de la muestra se realizó en base de una proporción.

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N - 1)) + k^2 * p * q}$$

N: El total de pacientes con leucemia aguda linfocítica ingresados por año es de 85 en promedio.

K: 1.95 usando un intervalo de confianza del 95%

e: usaremos un error de muestra de 5%

p y q usaremos una p y q estándar de 0.5

Se calcula un tamaño de la muestra de 70 pacientes

6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con una edad igual o mayor a 18 años y menores de 70 años, en tratamiento quimioterapéutico de inducción a la remisión.
- Diagnóstico de leucemia aguda linfocítica
- Tratamiento de inducción a la remisión de alta intensidad.
- Presencia de neutropenia febril alto riesgo
- Tratamiento antibiótico con quinolona de cualquier generación



- Presencia de neutropenia febril durante la fase de inducción a remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de novo
- Presencia de fiebre, pero sin neutropenia.

6.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes embarazadas.
- Diagnóstico diferente a los mencionados en los criterios de inclusión.
- Fase tratamiento de distinta a la mencionada.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a quinolonas
- Pacientes con falla hepática
- Pacientes con insuficiencia renal crónica conocida

6.6 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con expediente o datos incompletos respecto a los puntos a evaluar.
- Pacientes con falla renal aguda.

6.7 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A EVALUAR

6.7.1 VARIABLES

1) Edad

- Variable independiente, cuantitativa, continua y categórica
- Definida como años cumplidos al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
- Dividida en dos grupos de riesgo de acuerdo al internacional ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993, (24) y en tres grupos de riesgo por edad acorde al estudio HGM – LAL 07. (25) **ESQUEMAS 2 Y 3**

ESQUEMA 2.

Grupos de riesgo por edad, acorde al internacional MRC UKALL XII/ECOG E2993

MRC UKALL XII/ECOG	
RIESGO	EDAD
Estándar	< 35 años
Alto	> 35 años

ESQUEMA 3.

Grupos de riesgo, acorde a edad

EDAD POR GRUPOS	
1.-	18-30 años
2.-	30-50 años
3.-	> 50 años



2) Género

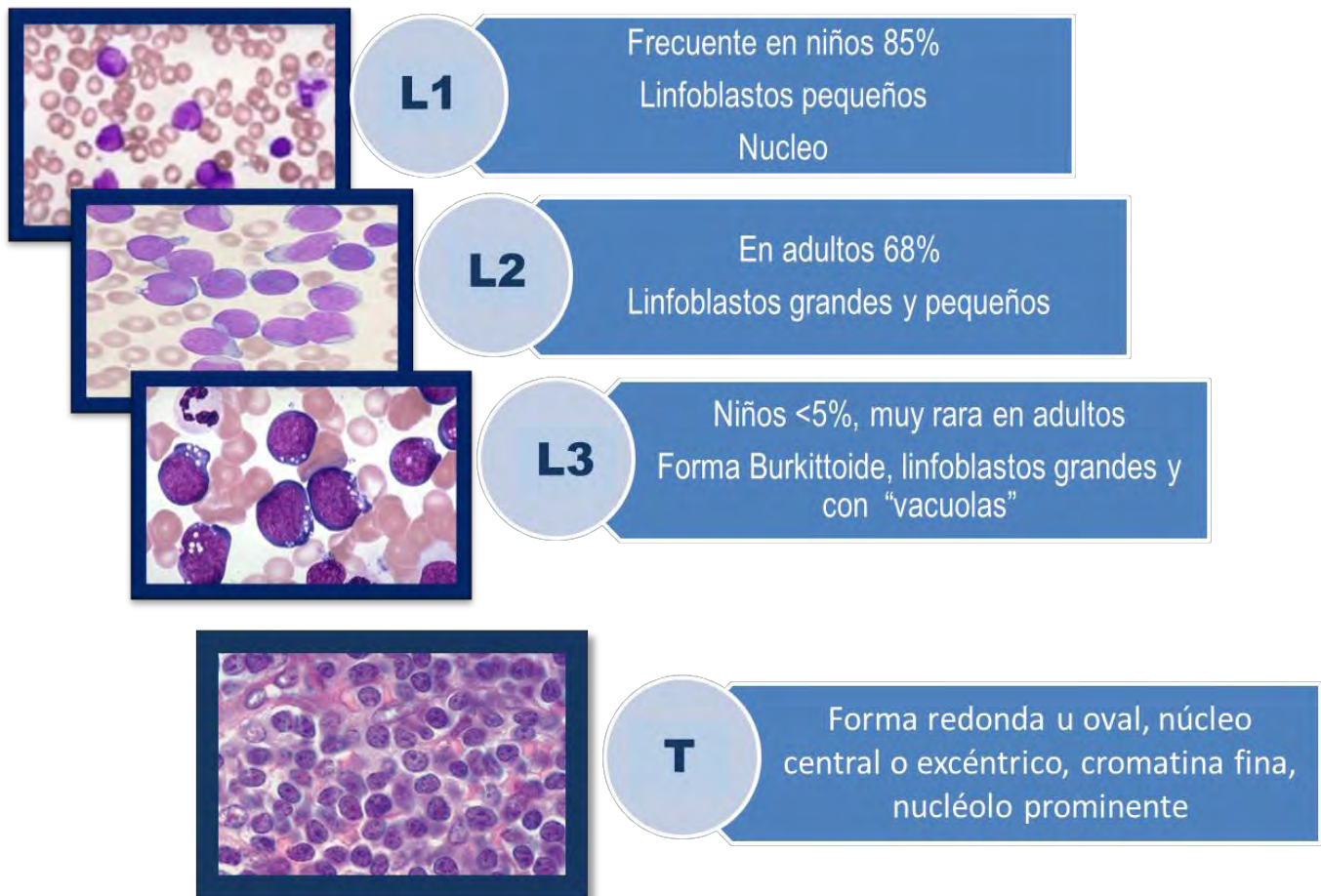
- Variable independiente, cualitativa, dicotómica, catalogada como masculino y femenino únicamente.

3) Diagnóstico morfológico de acuerdo a la clasificación de la Franco-Británica-Americana, (FAB)

- Variable categórica
- Obtenido mediante la observación al microscopio del aspirado de medula ósea, llevando a cabo su análisis microscópico. (21,26) **FIGURA 4**

FIGURA 4.

Clasificación morfológica de las leucemias aguda linfoides de acuerdo a la FAB



4) Fecha de diagnostico

- Variable independiente cuantitativa, continua, categórica
- Considerada como el día, mes y año en el cual se realiza el diagnostico de leucemia aguda linfoblástica mediante aspirado de medula ósea.

5) Cifra de leucocitos iniciales (WBC)

- Variable independiente, numérica, continua
- Se considerará la cuenta total de leucocitos al momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.
- Unidades de medida: miles/mm³, Cifra x 10⁹/L
- Dividida en dos grupos de acuerdo a los factores de riesgo internacionales establecidos por el estudio UKALL XII/ECOG E2993, en base al linaje celular B o T. (24) **ESQUEMA 4.**

ESQUEMA 4.

Grupos de riesgo, en relación a la estirpe, acorde al internacional MRC UKALL XII/ECOG E2993

MRC UKALL XII/ECOG		
RIESGO	LEUCOCITOS INICIALES	
	B	T
Estándar	< 30x10 ⁹ /L	<100x10 ⁹ /L
Alto	> 30x10 ⁹ /L	>100x10 ⁹ /L

6) Esquema de inducción

- Variable independiente, cualitativa, categórica
- El objetivo es retornar a la medula ósea a la producción de una hematopoyesis normal. Los fármacos más frecuentemente usados en la fase de inducción a la remisión son: Prednisona, Vincristina, Antracíclico, L-asparginasa. Obteniéndose hasta una respuesta completa de 92% en los principales centros oncológicos del mundo.
- En nuestra población de estudio se utilizaron dos esquemas de institucionales de inducción a la remisión, (25) HGM-LAL 07 (Knight-Fall) o HGM LAL 13 (MEGATRON).

7) Fiebre

- Elevación de la temperatura corporal por encima de lo normal, acompañado generalmente del aumento en el ritmo cardíaco y respiratorio, acorde a la cifra establecida por las guías internacionales (1-4) **ESQUEMA 5.**



ESQUEMA 5.

Definición de fiebre, de acuerdo a las principales guías internacionales

FIEBRE		
ESMO	IDSA	NCCN
Una determinación $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ó Dos mediciones consecutivas $>38^{\circ}\text{C}$ por dos horas	Única $>38.3^{\circ}\text{C}$ ó 38°C sostenidos durante una hora	Única de 38.3°C ó $>38^{\circ}\text{C}$ sostenida durante una hora

8) Fecha de Inicio de fiebre

- Variable independiente cuantitativa, continua
- Considerada como el día, mes y año, en que presenta por primera vez un evento de fiebre

9) Cifra de neutrófilos absolutos al inicio de la fiebre ESQUEMA 6

- Variable independiente, numérica, continua.
- Se consideró la cuenta total de neutrófilos tomada al inicio de la fiebre.
- Unidades de medida: μL

ESQUEMA 6.

Clasificación de neutropenia

CLASIFICACION DE NEUTROPENIA	
Gravedad	Recuento de neutrófilos absolutos
Leve (grado I)	> 1500 células / μL ó $> 1,5 \times 10^9$ células /L
Moderada (grado II)	$1000-1500$ células / μL ó $1,0-1,5 \times 10^9$ células /L
Grave (grado III)	$500-1000$ células / μL ó $0,5-1,0 \times 10^9$ células /L
Severa (grado IV)	<500 células / μL ó $< 0,5 \times 10^9$ células /L
Profunda	<100 células / μL ó $<0,1 \times 10^9$ células /L



10) Antibiótico profiláctico

- Variable independiente, categórica
- Fármaco antimicrobiano utilizado como terapia profiláctica del evento febril.

11) Fecha de inicio de profilaxis

- Variable independiente cuantitativa, categórica
- Considerada como el día, mes y año, en que se indica por primera vez el uso de cualquier antibiótico profiláctico.

12) Días con fiebre

- Variable dependiente cuantitativa, continua
- Considerada como el día, mes y año, en que el paciente presenta por primera vez elevación de la temperatura corporal, a cifras consideradas como fiebre de acuerdo a las diferentes guías internacionales.

13) Remisión a las 4 semanas

- Variable independiente, cualitativa, dicotómica
- Es la respuesta obtenida a las 4 semanas de iniciada la quimioterapia de inducción a la remisión.

14) Sobrevida a las 4 semanas

- Variable independiente, cualitativa, dicotómica
- Es el estado del paciente posterior a las 4 semanas de haber iniciado esquema de inducción a la remisión.

15) Fecha de seguimiento

- Variable independiente cuantitativa, continua
- Considerada como el día, mes y año, en que se da el egreso del paciente.



TABLA 6.
 Clasificación de variables a evaluar

VARIABLES		
NOMBRE	TIPO	MEDICION
Edad	Cuantitativa continua	Años cumplidos al momento del estudio
Riesgo por edad	Categórica continua	0. Menor a 35 años, Estándar 1. Mayor a 35 años , Alto
Edad por grupos	Categórica continua	0. De 18 a 30 años 1. De 31 a 49 años 2. Mayores a 50 años
Género	Cualitativa nominal dicotómica	0. Femenino 1. Masculino
Diagnóstico	Categórica	0. LAL 1 1. LAL 2 2. LAL 3 3. LAL T
Fecha de diagnostico	Categórica	Día/mes/año
Cifra de leucocitos iniciales (WBC)	Cuantitativa continua	mil/mm ³ Cifra x 10 ⁹ /L
Riesgo por leucocitos iniciales	Categórica	0. Estándar 1. Alto
Esquema de inducción	Categórica	0. LAL 07 1. LAL 13 ó Megatron
Fiebre	Cualitativa dicotómica	0. No fiebre 1. Fiebre
Fecha de Inicio de fiebre	Categórica	Día/mes/año
Cifra de neutrófilos absolutos	Cuantitativa continua	µL
Neutropenia	Cualitativa dicotómica	0. No neutropenia 1. Neutropenia
Antibiótico profiláctico	Cualitativa dicotómica	0. No quinolona 1. Quinolona 2. Otro antibiótico
Fecha de inicio de profilaxis	Categórica	Día/mes/año
Días con fiebre	Cuantitativa continua	# absoluto
Remisión a las 4 semanas	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí
Sobrevida a las 4 semanas	Cualitativa dicotómica	0. Vivo 1. Muero
Fecha de seguimiento	Categórica	Día/mes/año



7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de la población para determinar los parámetros de tendencia central de las variables: edad, la cifra de leucocitos iniciales y cifra de neutrófilos al momento de la fiebre.

Se presentó así mismo, la distribución de frecuencias de otras variables categóricas: tipo de leucemia de acuerdo a la clasificación morfológica de la FAB, estrategias de tratamiento contra éxitos, fracasos y duración de la fiebre.

Análisis inicial: Se utilizó el Software estadístico SPSS versión 20.0, de forma inicial se realizara estadística descriptiva, el análisis no paramétrico de Chi cuadrada de Perarson para variables nominales y el análisis paramétrico de t de Student para variables continuas.

Los valores de p se consideraran significativos a un valor ≤ 0.05 , considerándose a un 95% de intervalo de confianza.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio es de tipo retrospectivo, observacional, transversal analítico del comportamiento de la fiebre en relación al grado de neutropenia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de reciente diagnóstico, los cuales fueron sometidos a un tratamiento de inducción a la remisión de alta intensidad. Se realizó en base a los registros médicos actualmente vigentes en el departamento de Hematología durante el periodo ya considerado. Dicho periodo se seleccionó debido a la alta tasa de resistencia bacteriana. El protocolo se realizó cubriendo los acuerdos del Tratado de Helsinki y Ginebra. Fue evaluado por el comité de protocolos de ética del Hospital General de México. El protocolo de investigación se sometió a la aprobación del área de investigación, para el trámite del mismo.

Este tipo de estudio cuenta con el consentimiento de alto riesgo el cual se le entrega al paciente al momento del ingreso hospitalario.



9. RECURSOS

9.1 Humanos

- Investigadores responsables:
 - Dra. Irma Olarte Carrillo
 - Dr. Christian Omar Peñafiel Ramos
- Investigador Coordinador:
 - Dra. Rosalba Mosqueda Cruz

Encargados del diseño del proyecto y base de datos, el análisis estadístico, escritura del artículo y envió a publicación.

9.2 Materiales

- Expedientes clínicos de los pacientes seleccionados
- Recursos disponibles dentro de la Institución
- Computadora personal Acer ASPIRE one, Programa Microsoft ® Office Word 2010, Programa Microsoft ® Excel

9.3 Económicos

- Ninguno

9.4 Recursos a solicitar

- Ninguno



10. RESULTADOS OBTENIDOS

TABLA 7.

Pruebas de chi-cuadrada de Pearson

Los resultados se basan en filas y columnas no vacías de cada subtabla más el interior.

* El estadístico de chi-cuadrada es significativo en el nivel 0.05.

		ANTIBIOTICO PROFILACTICO		
		NO QUINOLONA	QUINOLONA	OTRO ANTIBIOTICO
		Recuento	Recuento	Recuento
Riesgo por Edad	menor de 35	51	25	24
	mayor a 35	23	20	20
	significancia	0,194		
Grupos por edad	18 a 30 años	37	21	17
	31 a 49 años	29	19	24
	Mayores a 50 años	8	5	3
	significancia	0,518		
Genero	Femenino	36	23	22
	Masculino	38	22	22
	significancia	0,996		
Diagnóstico	LAL L1	0	0	0
	LAL L2	66	43	39
	LAL L3	7	1	2
	LAL LT	1	1	3
	significancia	0,299		
Esquema de inducción	LAL07	15	17	27
	LAL13 o Megatron	59	28	17
	significancia	0,000(*)		
Fiebre	No	42	22	21
	Si	32	23	23
	significancia	0,558		
Neutropenia	No neutropenia	55	20	13
	Neutropenia	19	25	31
	significancia	0,000(*)		
Remisión a las 4 semanas	No	29	12	9
	Si	45	33	35
	significancia	0,081		
Sobrevida a las 4 semanas	Vivo	52	39	37
	Muerto	22	6	7
	significancia	0,062		



TABLA 8.

Medidas de tendencia central.

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 75	Percentil 95
Edad	33	32	18	68	23	43	57
Leucocitos iniciales	162,13	10,10	0,20	17000,00	2,10	65,40	262,00
Días con Fiebre	2	1	0	10	0	3	6

11. ANALISIS DE RESULTADOS

Se estudiaron un total de 163 pacientes con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda sometidos a una terapia de inducción a la remisión de alta intensidad quienes cumplieron estrechamente los criterios de inclusión establecidos.

De los 163 pacientes, el 50.3% (N=82) correspondieron al género masculino y 49.6% (N=81) al género femenino. La media de edad al momento del diagnóstico, fue de 33 años con una mediana de 32 (rango entre 18 a 68 años).

Al dividir la edad por género, la media de edad para las mujeres fue de 35 años, (rango de 18 a 65 años) y la media para los hombre fue de 31 años (rango de 18-68 años).

Fiebre:

Del total de la población (N=163), un 47.8% desarrollo fiebre en al menos una ocasión (N=78), a diferencia de un 52.1% (N=85) el cual no desarrollo fiebre durante la inducción a la remisión.

En cuanto a los pacientes que desarrollaron fiebre, el 47.4% correspondieron al género masculino (N=37) y 52.6% (N=41) al género femenino.

Este mismo patrón se repite en pacientes con profilaxis, en los pacientes los cuales no desarrollaron fiebre ya que no presento una diferencia significativa (53.5% vs 46.5%).

En cuanto al esquema de tratamiento, la presentación de fiebre, se apreció en mayor medida en pacientes quienes recibieron el régimen más intensivo de quimioterapia (Esquema MEGATRON, de 2013 a la fecha), en comparación con el régimen de intensidad moderada en el cual se registró en un 47.4% (N= 37).



Tratamiento:

Acorde a la intensidad de tratamiento, en el esquema de bloques secuenciales intensivos (2013 a la fecha), un mayor número de pacientes recibieron profilaxis de cualquier tipo (fármaco diferente a quinolona, quinolona exclusivamente o quinolona mas otro fármaco) 63.8% (N=104), a diferencia del régimen conservador (HGM-LAL 07) el 36.1% (N=59) contaban con algún tipo de profilaxis.

Duración e la fiebre:

La media de duración de la fiebre fue de 1.7 días, con una varianza de 4.2 días

Acorde al tipo de estrategia, profilaxis vs no profilaxis el grupo en el cual no tuvo profilaxis presentó fiebre en promedio entre 0 a 5 días, a diferencia del grupo que si tuvo profilaxis que fue de 5.05 a 10 días con una varianza de 4.46

Valores de Razón de Momios: (ODDS RATIO)

Se realizó un cálculo de la razón de momios (ODDS RATIO), calculado mediante el error estándar y 95% de intervalo de confianza mediante la fórmula de Altman (1991), integrándose las siguientes razón de momios.

Los diferentes ODDS RATIO se establecen en las **TABLAS 9, 10 y 11:**

TABLA 9. FACTORES DE RIESGO PARA APARICIÓN DE FIEBRE

FACTOR	ODDS RATIO	IC 95%	Z ESTADISTICA	NIVEL SIGNIFICANCIA
Uso profilaxis sobre aparición de fiebre	3.1421	1.3617 a 7.2503	3.684	0.0073
Riesgo Alto	1.2284	0.6486 a 2.3267	0.631	0.5278
Género Masculino	0.7847	0.4247 a 1.401	0.774	0.4391
Régimen Intensivo	0.3809	0.1974 a 0.7351	2.878	0.0049
Neutropenia al diagnóstico	1.6622	0.8931 a 0.0934	1.603	0.1089
Leucocitos >35.000 x10 ⁹ /L	1.7755	0.9421 a 3.3462	1.776	0.0758



En base a los resultados obtenidos en la **TABLA 9**, entre los factores de riesgo para la aparición de fiebre podemos concluir que el uso de antibiótico profiláctico es un factor predisponente para la aparición de la misma, esto justificado en las últimas guías de neutropenia febril, que recomiendan el no uso de antibióticos de amplio espectro como profilaxis, ya que la profilaxis aumenta el riesgo para desarrollar fiebre en un 2.1 %.

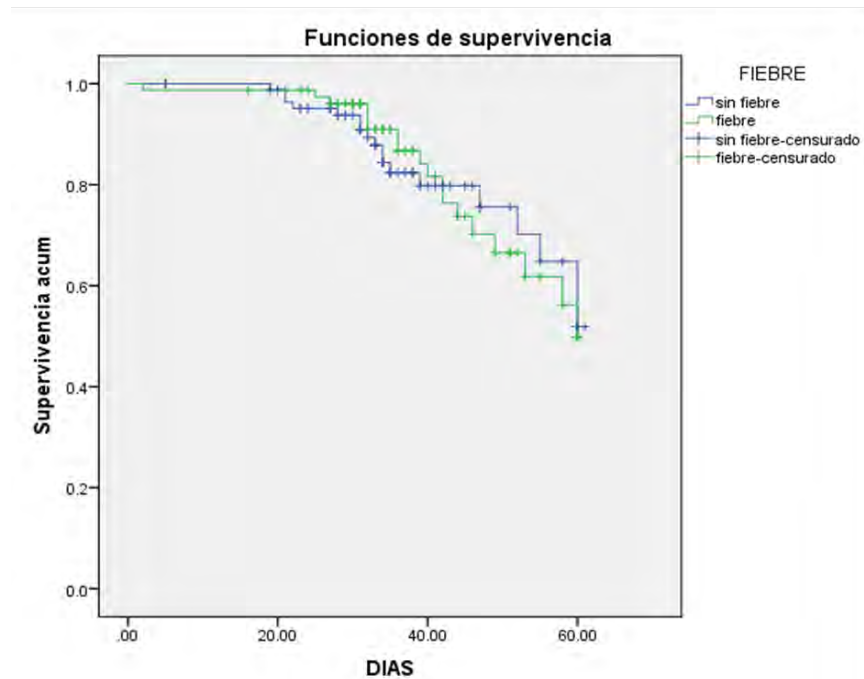
Comparando el régimen de tratamiento intensivo vs no intensivo, desarrollaron más fiebre aquellos pacientes quienes se encontraban bajo el esquema LAL 2013 (Megatron), que los que recibieron esquema LAL-07, en cuanto a la cifra de leucocitos, quienes eran hiperleucocitarios (cifra leucocitos $>35,000 \times 10^9/L$) fueron los que desarrollaron más fiebre. El tipo de riesgo así como el género, no impactaron en la presentación del evento.

Supervivencia los 60 días:

Se realizó un análisis de supervivencia a los 60 días realizando una curva de Kaplan Meyer, mediante un Log-Rank.

La **GRÁFICA 1**, describe la supervivencia

GRAFICA 1. SUPERVIVENCIA

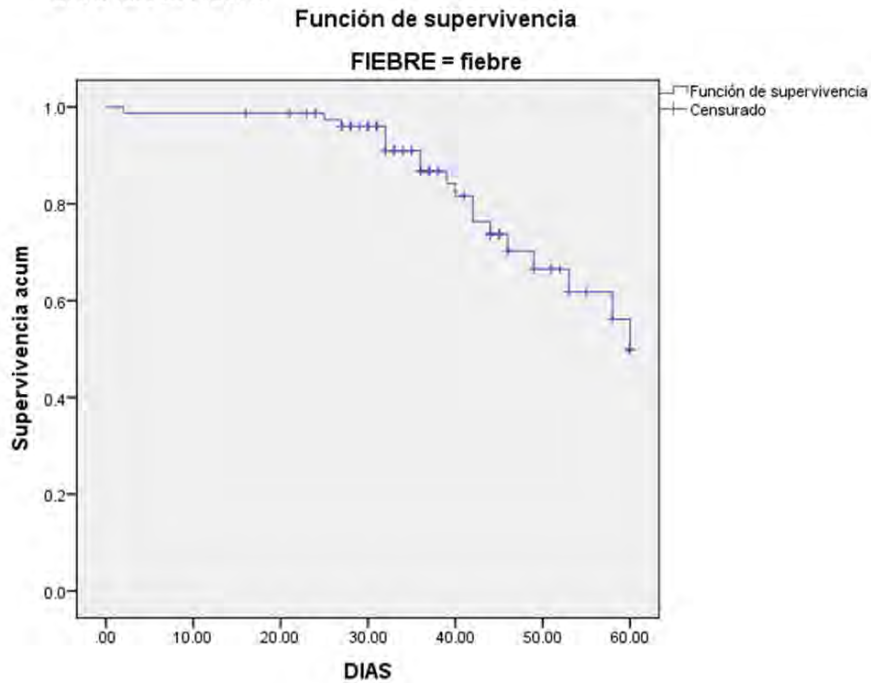


Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.000	1	.988
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de FIEBRE.			

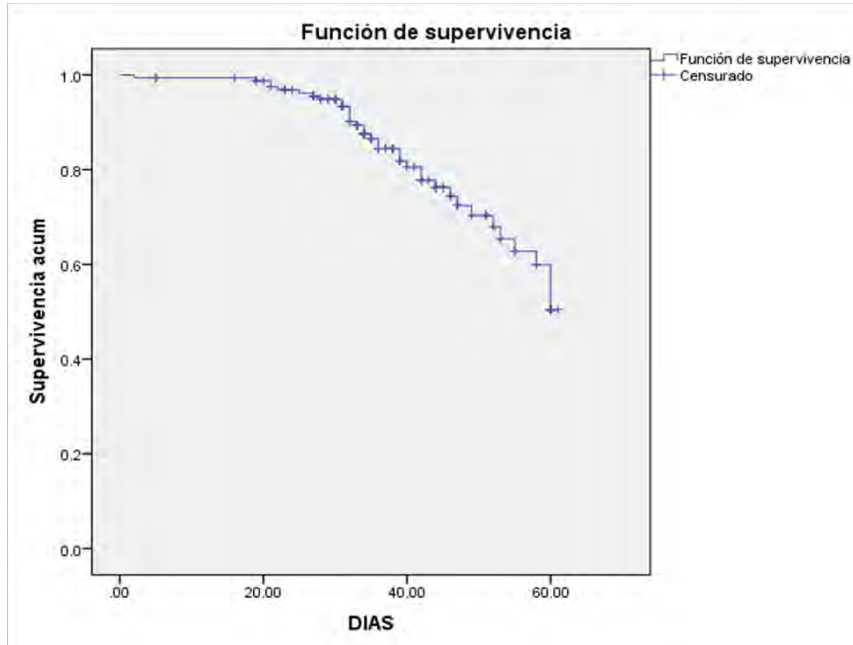


La media de supervivencia es de 80% a 30 días, cayendo a un 20% en los siguientes 30 días de seguimiento, posterior al mismo se hizo un análisis por estratos entre pacientes que desarrollaron fiebre y no fiebre; no mostrando una diferencia significativa, **GRAFICAS 1 a 4.**

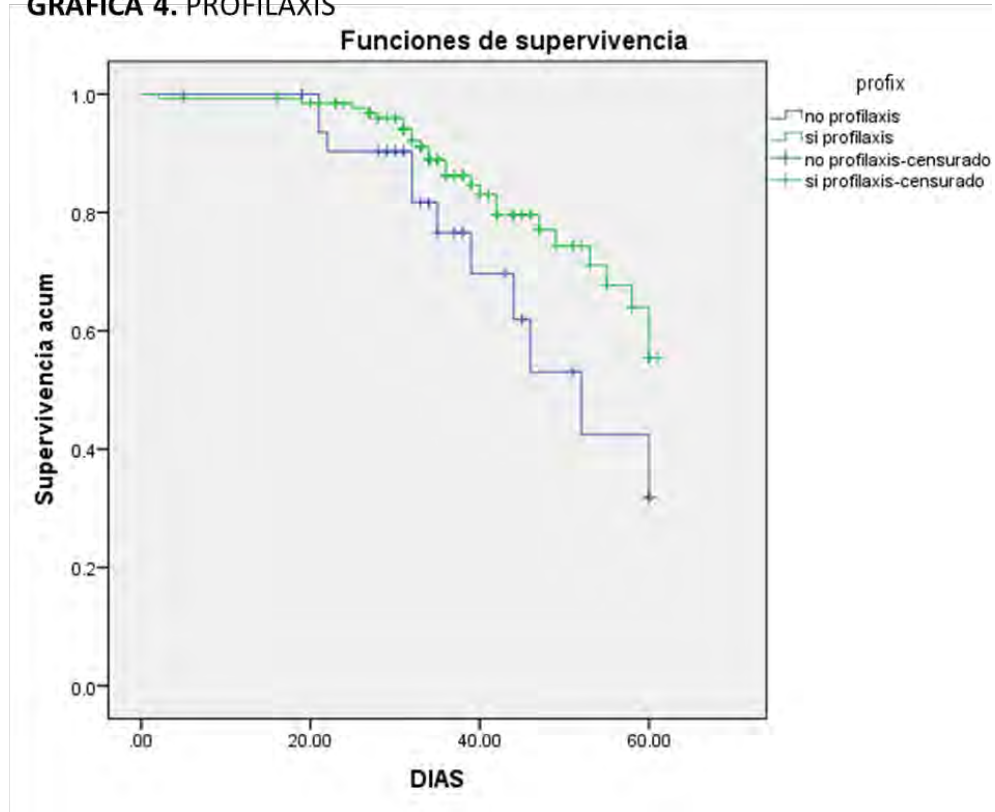
GRAFICA 2. FIEBRE



GRAFICA 3. FIEBRE



GRAFICA 4. PROFILAXIS



Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.790	1	.052
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de profix.			



De acuerdo al Log-Rank en base al integrar remisión a las 4 semanas, **TABLA 10** se obtuvieron los siguientes resultados:

Tal como lo establecen las guías internacionales de factores de riesgo para recaída temprana en Leucemia Linfoblástica aguda, la hiperleucocitosis es un factor de riesgo, para no integrar remisión a las 4 semanas de tratamiento inicial, en este estudio se observó que la cifra de leucocitos mayor a $35,000 \times 10^9/L$, no es un factor de riesgo para el desarrollo de fiebre, de igual manera el género, el tipo de riesgo inicial, esquema de quimioterapia administrado tampoco impactan en el desarrollo de fiebre. Sin embargo el factor predisponente para presentar fiebre es la cifra absoluta de neutrófilos con una $P: 0.0757$ estadísticamente significativa.

TABLA 10. REMISION A LAS 4 SEMANAS

FACTOR	ODDS RATIO	IC 95%	Z ESTADISTICA	NIVEL SIGNIFICANCIA
Leucocitos $>35.000 \times 10^9/L$	1.4225	0.7262 a 2.7863	1.027	0.3043
Género Masculino	1.3076	0.6728 a 2.5414	0.791	0.4290
Riesgo Alto	1.3632	0.6898 a 2.6939	0.891	0.3737
Esquema Intensivo	1.4957	0.7334 a 3.0501	1.107	0.2682
Neutropenia al Diagnóstico	0.5399	0.2671 a 1.0671	1.776	0.0757
Fiebre	1.2439	0.6409 a 2.4142	0.645	0.5188

Acorde al Log-Rank, los factores que impactan sobre la muerte a los 30 días secundario a neutropenia febril, implican el tener una cifra leucocitaria $> 35.000 \times 10^9/L$, ante lo cual aumenta el riesgo 1.7 veces más para morir en las primeras 4 semanas después del diagnóstico. **TABLA 11.**

La hiperleucocitosis, el esquema intensivo de tratamiento de inducción, y la presencia de neutropenia al diagnóstico impactan en la sobrevida a 4 semanas. El resto de factores como género, riesgo inicial, o la presentación de fiebre no se asociaron con la mortalidad a las 4 semanas.



TABLA 11. FACTORES QUE IMPACTAN SOBRE LA MUERTE A 30 DÍAS

FACTOR	ODDS RATIO	IC 95%	Z ESTADISTICA	NIVEL SIGNIFICANCIA
Leucocitos >35.000x10 ⁹ /L	2.7674	1.2977 a 5.9019	2.634	0.0084
Género Masculino	1.2897	0.6134 a 2.7116	0.671	0.5022
Riesgo	1.8321	0.8644 a 3.8832	1.580	0.1142
Esquema intensivo	8.556	2.4946 a 29.3419	3.414	0.0006
Neutropenia al diagnostico	0.3252	0.1413 a 0.7484	2.642	0.0083
Fiebre	1.1333	0.5408 a 2.3750	0.332	0.7402

12. DISCUSIÓN Y CONSLUSIONES

El tratamiento de la neutropenia febril se realizó en base a las recomendaciones de las guías internacionales.

Acorde a los resultados en este estudio la adición de quinolonas como tratamiento profiláctico de neutropenia febril en pacientes con leucemia aguda linfoblástica no impactó en la presencia de fiebre,

Dentro de los hallazgos que justifiquen este resultado se puede encontrar el uso de quinolonas de diferente generación como tratamiento profiláctico, además el tratamiento que se utilizó como profiláctico no siempre se realizó de manera continua desde su inicio en algunos de los casos, o bien en otras situaciones se utilizó poli farmacia para el manejo de profilaxis

Esto debido a que Lee et al, (5) sugieren que los pacientes que recibieron tratamiento previo con fluoroquinolonas no deberían recibir tratamiento profiláctico empírico oral de nuevo con una quinolona.

Igualmente las guías de la IDSA para manejo de neutropenia febril recomiendan la profilaxis antimicótica oral exclusivamente en pacientes de alto riesgo, (linfoma de alto grado o leucemia mieloide aguda), sin haber consenso aún sobre el tratamiento de primera elección.



El uso de quinolonas son una estrategia común profiláctica en pacientes con puntaje MASC de muy alto riesgo de neutropenia febril, siendo su principal indicación aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento de leucemia aguda o aquellos que serán sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

CONCLUSION: El tratamiento con quinolonas no ofreció protección para el desarrollo de neutropenia febril en pacientes con quimioterapia intensiva, factores como la edad y cuenta de leucocitos durante el seguimiento son determinantes para su aparición.

El uso de quinolonas profilácticas fue un factor de riesgo para el desarrollo de fiebre, pero a la larga a los 60 días el grupo que utilizo quinolonas presento una mejor supervivencia en comparación al grupo que no la utilizó.



13. REFERENCIAS

1. J. de Naurois. Management of febrile neutropenia: ESMO. Clinical Practice guidelines. Annals of Oncology 2010; 21(5): 252-256.
2. O. Penack, D. Buchheidt, M. Christopeir, et al. Managemento of sepsis in neutropenic patients: guidelines from the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and oncology. Annals of Oncology 2010: 85: 424-433.
3. Alison G. Freifeld, Eric J. Bow, Kent A. Sepkowitz 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. Clinical Infectious Diseases 2011; 52(4):56-93.
4. Lindsey RB, et al. Prevention and treatment of cancer –related infections. National Comprehensive Cancer Network 2011.
5. Lee, Dong-gun, et al. Evidence Based guidelines for empirical Terapy of Neutropenic Fever in Korea. The Korean Journal of Internal Medicine 2011; 26(2):220-251
6. Phillip D. et al, Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severa sepsis and septic shock: 2008 Crit Care Med 2008. 36:296-327.
7. Chen CY, Tang JL, Hsueh PR, et al. Trends and antimicrobial resistance of pathogens causing bloodstream infections among febrile neutropenic adults with haematological malignancy. J Formos Med Assoc 2014: 103:526-32
8. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febril neutropenic patients and the susceptibilities of currently isolated pathogens. Clin Infect Dis 2014; 39(1): 25-31
9. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S. et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone.reistant Escherichia coli among patients with haematological malignances: results of a prospective study on 823 patients at single institution. J Antimicrob Chemother 2008; 61:721-728
10. Gabay M, Tanzi M, guidelines for tha Management of Febrile Neutropenia. Clinical Oncology 2010; 1:115-122



- Freifeld A. G., Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, IDSA GUIDE 2011; 52(8): 58-93
11. Baden L.R. MD, Prevention and treatment of cancer-related infections, NCCN 2013
 12. Gibson C., How we evaluate and treat neutropenia in adults, Blood Journal, 2014; 1224(8): 1251 – 1258
 13. Rachel t. Clarke, et al. Improving the immediate management of neutropenic sepsis in th UK: lessons from a national audit. British Journal of Haematology, 2011: 153:773-779.
 14. Mycek M, Harvey R, Champe P. Farmacología, Mc Graw Hill, 2a edicion, capítulo 32
 15. Keil, S; Widdemann, B. Antimicrobial Effects of continuous versus Intermittent Administration of Carbapenem Antibiotics in a In vitro Dynamic Model. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007; 4186:1215-1219.
 16. Crandon, J.L; Nicolau, D.P. Pharmacodynamic Approaches of Optimizing Beta-Lactam Therapy Crit Care Clin. 2011; 2781):77-93.
 17. Owens R. C. antimicrobial Stewardship: Application in the Intensive Care Unit. Infect Dis Clin N Am. 2009;23(3):683-702
 18. Aldred K, Kems R, Osheroff N. (2014). Mechanism of Quinolone Action and Resistance, Biochemistry. 53 (10): 1565-1574
 19. Cabrera-García A, Balderas Delgado C, Castellanos-Sinco H, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar A, y col. Principales bacterias aisladas en cultivos de pacientes con leucemia aguda (2011). Rev Hematol Mex 2012, 13(3):102-107.
 20. Shauna C. Anderson, Keila B.Poulsen, Anderson´s Atlas of Hematology, Lippincott Williams and Wilkins, 2003; 101-113.
 21. Beutler E, Marshall A, Barrys C, Thomas J, Uri S. 2012. Williams Hematology, Mc Graw-Hill. Capitulo 17, paginas 201- 207
 22. Vázquez-Zapata F, Ramos- Peñafiel C, Estudio Comparativo sobre la Eficacia del uso de antibióticos a Infusión continua vs bolo como estrategia de Tratamiento de primera línea en pacientes con Leucemia Aguda y Neutropenia Febril (2012) Rev Hematol Mex 2012



23. Rowe J, Buck G, Burnett A, (2005). Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993, Blood 2005 106:3760-3767; doi:10.1182/blood-2005-04-1623
24. Ramos, C, Rozen, E, 2011. Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda del adulto: Experiencia de un hospital en la Ciudad de México. Revista médica de Chile, 139(9), 1135-1142.
25. Swerdlow, SH, Campo, E., Harris, NL, Jaffe, ES, Pileri, SA, Stein, H., Thiele, J., Vardiman, JW, (2008), WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Fourth Edition, IARC 4a edition Volume 2. Chap. 9
26. Collazo J, Gutiérrez M. Manual de Procedimientos 2010, Hospital General de México, Departamento de Hematología, 2ª Edición , Pág 84-94.
27. Kannagara S. Management of febrile neutropenia. Community Oncology 2006; 3 (9): 585-90.
28. Cullen M, Bajjal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. British Journal of Cancer 2009; 101 (S1): S11-14.
29. Keil, S; Wiedemann, B Antimicrobial Effects of Continuous versus Intermittent Administration of Carbapenem Antibiotics in an In Vitro Dynamic Model. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2007; 41 (6): 1215-1219.
30. Crandon, J.L. Nicolau, D.P. Pharmacodynamic Approaches to Optimizing Beta-Lactam Therapy Crit Care Clin. 2011; 27(1): 77-93.
31. Owens R.C. Antimicrobial Stewardship: Application in the Intensive Care Unit. Infect Dis Clin N Am. 2009; 23(3):683-702.

