



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.TE**

**NEUTROPENIA FEBRIL DE BAJO RIESGO. GATIFLOXACINA ORAL
Y EGRESO HOSPITALARIO PRECOZ, *versus* AMIKACINA-
CEFTRIAXONA ENDOVENOSOS, EN PACIENTES CON LEUCEMIA
AGUDA LINFOBLASTICA.**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE
POSTGRADO DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGIA**

PRESENTA

DRA. LAURA SIBAJA NIETO



MEXICO D. F 2006



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.



**DRA. MARCELA GONZALEZ DE COSIO
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**DR. MANUEL ANTONIO LOPEZ HERNANDEZ
JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
ASESOR**

RESIDENTE: DRA LAURA SIBAJA NIETO

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
PACIENTES Y METODOS	5
DEFINICION DE VARIABLES	6
ANALISIS ESTADISTICO	8
RESULTADOS	8
DISCUSION	10
CONCLUSIONES	12
BIBLIOGRAFIA	13

NEUTROPENIA FEBRIL DE BAJO RIESGO. GATIFLOXACINA ORAL Y EGRESO HOSPITALARIO PRECOZ, *versus* AMIKACINA-CEFTRIAXONA ENDOVENOSOS, EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA.

RESUMEN.

OBJETIVO. Evaluar la eficacia del tratamiento con gatifloxacina oral, y egreso precoz, comparada con la combinación amikacina-ceftriaxona endovenosas en pacientes con neutropenia febril catalogada como de bajo riesgo.

PACIENTES Y METODOS. Se incluyeron pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica entre 6 y 60 años que cursaron con neutropenia febril de bajo riesgo luego de la aplicación de Quimioterapia. Se aleatorizaron en 2 grupos: Grupo A que recibió Gatifloxacina oral y se egresaron del Servicio si no presentaban fiebre durante un periodo de 24 horas para continuar el tratamiento en forma ambulatoria. Grupo B con Amikacina + Ceftriaxona los cuales continuaron su tratamiento en el hospital por cuatro días continuos, después de la desaparición de la fiebre y posteriormente fueron egresados. En ambas ramas se utilizaron Factor estimulante de colonia de granulocitos y nistatina. Se realizaron cultivos oticos, nasales, faringeos, urocultivos y hemocultivos.

RESULTADOS. Se incluyeron 26 pacientes, 13 en cada grupo comparables en todas las variables ($p > 0.05$). La recuperación de neutrófilos tuvo una media de 15 días. Los cultivos realizados reportaron flora normal en la mayoría de los casos. El foco infeccioso más frecuente fue de vías respiratorias altas. No se reportaron defunciones en ninguno de los 2 grupos. Los días de hospitalización fueron de 4.5 días en el grupo A y 6.9 en el grupo B ($p = 0.005$). El destino de todos los pacientes fue la curación.

CONCLUSION. La gatifloxacina y el egreso hospitalario precoz como tratamiento de pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo es tan efectivo como la combinación de ceftriaxona-amikacina endovenosa y reduce los días de estancia intrahospitalaria.

PALABRAS CLAVES: Leucemia, neutropenia febril de bajo riesgo, gatifloxacina

ABSTRACT:

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of the treatment with gatifloxacin oral, and early hospital discharge, compared with the combination amikacine-ceftriaxone intravenous in Low risk febrile patients with neutropenia.

PATIENT AND METHODS: Were included patient with Acute lymphoblastic leukemia among 6 and 60 years who had low risk febrile and neutropenia post chemotherapy. Patients were radomized in 2 groups: Group A with Gatifloxacin, which hospital discharge whitout fever for 24 hours continuing with the processing ambulatory and Group B with Amikacine + Ceftriaxone which they continued hospitalized for four days without fever and subsequently they were hospital discharge. Both grups received granulocyte colony stimulant factor and Nistatin. Cultures were carried upper respiratory tract, oropharynx, urine and blood.

RESULTS: Were included 26 patient, 13 in each group comparable in all variables. The recovery of neutrophils had an average of 15 days. The cultures isolates common pathogens in most cases. The most site of the infection went of upper respiratory tract. There were no deaths. The days of hospitalized went of 4.5 days in the group A and 6.9 in the group B ($p = 0.005$). The destiny of all the patient went the healing.

CONCLUSION: The gatifloxacin and early hospital discharge in patient the low risk febrile neutropenia post chemotherapy it is as efective as amikacine + ceftriaxone endovenous and decrease stay in hospital.

INTRODUCCION. Durante la atención de pacientes con leucemia aguda, la morbi-mortalidad incrementa por las infecciones asociadas a la neutropenia inducida por el uso de quimioterapia. La presencia de fiebre con neutropenia es la primera manifestación de una infección y en ocasiones la única; en casi la mitad de los pacientes no se detecta fuente de infección¹. La neutropenia febril (NF) fue considerada una emergencia médica durante la década pasada, requiriendo hospitalización y evaluación temprana con administración de antibióticos endovenosos de amplio espectro². Esta medida fue recomendada en el 60% de los episodios de NF causados por infecciones bacterianas con y sin bacteremia. Estas acciones reducen la mortalidad, sin embargo los pacientes pueden presentar durante la misma, toxicidad antimicrobiana, infecciones nosocomiales, infecciones fúngicas y son expuestos al impacto psicológico y financiero que representa la hospitalización². En la mayoría de los casos la fiebre desaparece en pocos días, los diferentes cultivos realizados son negativos, por lo que parece probable que en muchas ocasiones no es imprescindible la hospitalización de pacientes con NF⁷.

La neutropenia febril es definida por una cuenta de células polimorfonucleares menor a $0.5 \times 10^9/L$ y presencia de un episodio febril de más de 38 grados³. Recientes estudios han demostrado que los pacientes neutropénicos representan un grupo heterogéneo de enfermedades que tienen diferente riesgo de morbilidad y mortalidad relacionado a infecciones, siendo clasificados como de bajo, intermedio o alto riesgo para presentar bacteremia². Se consideran de bajo riesgo de bacteremia aquellos que presenten rápida recuperación de la función de la médula ósea con expectativa de neutropenia menor a 7 días, buen estado general, sin signos asociados de comorbilidad, sin celulitis de catéter, perianal o de cara, sin mucositis grave o gingivitis necrotizante, ausencia de deshidratación, de hemorragia significativa, de insuficiencia respiratoria, de insuficiencia renal e insuficiencia hepática previa, sin bacteremia, con hemocultivos negativos, con foco infeccioso controlado y leucemia en remisión^{1, 5, 11}. Los pacientes considerados de bajo riesgo tienen un rango de expectativa para presentar complicaciones serias menores del 5%¹.

Esta clasificación clínica de los pacientes con NF es de mucha utilidad y de eficacia comprobada para seleccionar estrategias de manejo, incluyendo cambios en la terapia antimicrobiana (monoterapia o combinaciones), modo de administración (endovenoso u orales), sitio de tratamiento (hospitalización o tratamiento ambulatorio)⁵

En pacientes con buena adherencia al tratamiento la utilización de fluoroquinolonas (ciprofloxacina, gatifloxacina y ofloxacina) solas o en combinación con amoxicilina y clavulanato han demostrado ser de utilidad. Estos antibióticos facilitan la aplicación de nuevas modalidades terapéuticas como lo es el tratamiento ambulatorio. En pacientes correctamente seleccionados como de bajo riesgo existe la posibilidad de administrar un tratamiento oral desde el inicio o continuarlo por esta vía¹. El tratamiento ambulatorio permite mejorar la calidad de vida de los pacientes, evita la hospitalización y ahorra costos en salud⁴

Pruebas controladas aleatorizadas en las que se comparaba la seguridad y eficacia de un régimen de baja intensidad (antibióticos orales y alta hospitalaria temprana) versus un régimen convencional (antibióticos endovenosos) en pacientes con fiebre y neutropenia de bajo riesgo, determinaron que no existen diferencias significativas entre los dos esquemas^{7, 8}

En el Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre", se ha encontrado como flora predominante a *Staphylococcus coagulasa negativos*, *Streptococo viridans*, *staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* y *Neisseria sp*; ocasionalmente se encuentra *P Aeuruginosa*^{10,12}. Las tasas de respuestas obtenidas en el servicio con el doble esquema antimicrobiano a base de ceftazidima o ceftriaxona-Amikacina han sido del 89%¹². Reporte de flora similar se ha encontrado en la literatura internacional. En un estudio se determinó que la combinación de ciprofloxacina y amoxicilina + clavulanato es igual de efectiva que la ceftazidima sola para el manejo empírico de fiebre durante la neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes de bajo riesgo, los cultivos obtenidos fueron positivos para Estafilococos coagulasa negativo y *E. coli*, concluyéndose que estos 2 medicamentos son eficientes y seguros¹. Así mismo se ha determinado que ambos agentes tiene una cobertura satisfactoria para microorganismos gram negativos, cocos gram positivos y bacilos entéricos, comparando con el esquema de ceftriaxona amikacina, concluyéndose que el esquema oral con ciprofloxacina y amoxicilina es una terapia alternativa efectiva para pacientes con fiebre y neutropenia de bajo riesgo⁹. En el Servicio la ciprofloxacina se ha empleado desde hace varios años. Recientemente su uso se ha interrumpido en vista de la resistencia informada a los gérmenes que más comúnmente se encuentran en los pacientes con neutropenia febril (Cuadro 1)

Cuadro 1. Resistencia de germenes frecuentes en neutropenia febril a diferentes antibióticos orales en el CMN "20 de Noviembre" (enero a junio de 2005)

GERMEN	CIPROFLOXACINA	AMOXICILINA	NORFLOXACINA	TSM
<i>S.epidermidis</i>	R			S
<i>E. coli</i>	R	S	S	S
<i>E. faesium</i>	R	S	S	S
<i>S. maltophilia</i>	R	R	R	S
<i>E. coli</i>	R	S	S	S
<i>Pseudomona sp</i>	R	R	R	S
<i>E cloacae</i>	R	S	S	S
<i>E. coli</i>	R	S	S	S

TSM: Trimetropim con sulfametoxazol

Fuente: Laboratorio de bacteriología del CMN 20 de Noviembre

Una opción de tratamiento ambulatorio disponible es la gatifloxacina que recientemente mostró eficacia comparable a la combinación Amikacina + Ceftriaxona, en pacientes con neutropenia febril y leucemia aguda. Su espectro es además, comparable al de la amoxicilina por lo que no parece necesario usar dos antibióticos orales¹³.

El objetivo primario de este estudio es evaluar la eficacia del tratamiento con gatifloxacina oral, y egreso precoz, comparada con la combinación

amikacina-ceftriaxona endovenosas en pacientes con fiebre y neutropenia catalogados como de bajo riesgo.

PACIENTES Y METODOS. Se realizó un estudio prospectivo, experimental, comparativo, longitudinal y abierto, en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE de Junio del 2005 a Agosto del 2006 en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica que cursaron con neutropenia febril considerada de bajo riesgo, posterior a la aplicación de Quimioterapia.

Criterios de inclusión: Pacientes de 6 a 60 años de edad; con leucemia aguda en remisión; en el día +5 a +14 de haber concluido su mas reciente ciclo de quimioterapia; con menos de $0.5 \times 10^9/L$ neutrófilos; que presentaran 2 picos febriles de 38 grados en 24 horas o con un pico febril de 38.4 o más en 24 horas, no asociados a hemotransfusión; sin foco infeccioso que comprometiera la vida ni datos de bacteremia; con funciones hemodinámicas estables y adecuada tolerancia a la vía oral; con un periodo esperado de neutropenia menor a 10 días.

Criterios de exclusión: Pacientes alérgicos a los antibióticos utilizados; en fase de Inducción a la remisión, con comorbilidad que pusiera su vida en riesgo inmediato; que no pudieran permanecer en el Distrito Federal ó sin posibilidad de disponer de un cuarto privado; con falta de adherencia al tratamiento; que no aceptaran su ingreso al estudio.

Se establecieron 2 grupos mediante números aleatorios:

Grupo A Gatifloxacina 8 mg Kg día (400 mgr al día si el peso no era mayor a 50 Kg). sólo la primera dosis fue de 16 mg/Kg (800 mg si el peso era mayor a 50 Kg); la administración fue por vía oral (VO). Se egresaron del Servicio cuando la fiebre desapareció por un periodo de 24 horas; el tratamiento continuó, en forma ambulatoria, hasta totalizar cuatro días consecutivos sin fiebre. Se instruyó para la toma de temperatura axilar cuatro veces al día (8, 14, 20, y 24 horas) informando al Servicio de su evolución. Se indicó que, en caso de fiebre, acudieran de inmediato al hospital.

Grupo B Amikacina 15 mg/Kg/Día intravenosa (IV) diluida en 500 ml de solución salina a goteo continuo, Ceftriaxona 50 mg/kg/día IV dividida en 3 dosis cada 8 hrs, si después de 3 días la fiebre persistió se agregó Vancomicina 30 mg/Kg/día IV dividida en 4 dosis cada 6 hrs. Si la fiebre persistía por más de 7 días, se agregaría anfotericina. Los pacientes continuaron su tratamiento en el hospital hasta totalizar cuatro días continuos sin fiebre. Posteriormente fueron egresados. En ambas ramas se utilizaron factor estimulante de colonia de granulocitos 300 mcr/día subcutáneo (SC) o IV a partir del día 1 hasta que los granulocitos fueron superiores a $0.5 \times 10^9/L$ y Nistatina 500,000 u en colutorios cada 6 hrs desde el día 1

Se realizaron cultivos óticos, nasales, faringeos así como urocultivos y hemocultivos en el día 1 de neutropenia febril incluyendo cultivos micóticos y cada semana si la fiebre persistía.

DEFINICION DE VARIABLES

Neutropenia febril de bajo riesgo: Pacientes con dos pico febriles de más de 38 grados en 24 horas o con un pico febril de 38.4 o más en 24 horas no asociado a quimioterapia o hemotransfusión con menos de $0.5 \times 10^9/L$ neutrófilos, con expectativa de recuperación de la neutropenia en menos de siete días, sin datos de abscesos, lesiones perianales, infección de accesos venosos, infección de vías respiratorias inferiores, sepsis o bacteremia, sin insuficiencias orgánicas que comprometan la vida, sin hemorragias graves o en el sistema nervioso central, con remisión de la leucemia aguda.

Éxito: Desaparición de la fiebre por 4 días consecutivos, sin evidencia de foco infeccioso activo, ni reaparición de la fiebre.

Fracaso: Persistencia de la fiebre por más de 14 días; cambio o adición de un antibiótico por persistencia de la fiebre y por resultados de los cultivos, Suspensión del tratamiento por efectos secundarios de los antibióticos. Muerte secundaria a la infección.

Dias de estancia:

Rama A: Desde el inicio de la fiebre hasta el primer día sin fiebre

Rama B: Desde el inicio de la fiebre hasta la suspensión del manejo antimicrobiano

QUIMIOTERAPIA

LAL 6

Consolidación

3.1 Vincristina, 1.5 mg/m^2 superficie corporal (s.c), IV, Metotrexate, 1.0 g/m^2 s.c, Acido folínico, 25 mg/m^2 s.c., VO cada 6 horas (seis dosis).

3.2 Vincristina. 1.5 mg/m^2 s.c IV, Prednisona. 180 mg/m^2 s.c./ día VO por 7 días.

Mantenimiento Temprano

4.1 QTI Metotrexate y Dexametasona. Prednisona. 15 mg/m^2 s.c./día VO, por 12 días, sólo si reciben radioterapia. 6-Mercaptopurina. 300 mg/m^2 s.c./día VO, por cuatro días consecutivos.

(4.2): Día 5 Ciclofosfamida. 600 mg/m^2 s.c. IV, en bolo. L-Asparaginasa $4'000 \text{ u/m}^2$ s.c IM. una aplicación a la semana, hasta completar nueve dosis.

(4.3): Día 12 Vincristina 1.5 mg/m^2 s.c. IV. Repetida los días 19 y 26

(4.4): Día 19 Prednisona 180 mg/m^2 s.c./día VO. Administrada por siete días.

(4.5): Día 26 Metotrexate, 650 mg/m^2 sc IV Acido folínico, 15 mg/m^2 sc, VO, cada 6 horas (seis dosis)

(4.6): Día 40 Daunorubicina 40 mg/m^2 s.c. (ó Mitoxantrona 8 mg/m^2 sc), IV

(4.7): Día 42 Ara - C. 100 mg/m^2 s.c./día Intramuscular (IM), cada 12 horas por tres días consecutivos. Mercaptopurina 50 mg/m^2 s.c. cada 12 horas VO (6 dosis)

Sostén

Mantenimiento subsecuente.

(5.1): Día 0 QTI Metotrexate..

(5.2): Día 0, 1, 2 y 3 Mercaptopurina. 300 mg/m² s.c./día. VO.

(5.3): Día 4 Ciclofosfamida. 1,200 mg/m² s.c. IV, en bolo.

(5.4): Día 11, 18 y 25. Vincristina. 1.5 mg/m² s.c. IV.

(5.5): Día 18 Prednisona. 180 mg/m² s.c./día VO por siete días

(4.6): Día 25 Metotrexate, 650 mg/m²sc, Acido folínico, 15 mg/m²s.c., VO c/ 6 hrs

(4.7): Día 40 Daunorubicina 40 mg/m²s.c. (ó Mitoxantrona 8 mg/m²s.c.), IV,

(4.8): Día 42 Ara - C. 100 mg/m² s.c./día IM, cada 12 horas por tres días consecutivos.

Mercaptopurina 50 mg/m² s.c. VO, cada 12 horas, seis dosis.

LAL 9

Consolidación

(3.1) Vincristina, 2 mg/día, IV (día 1). Metotrexate, 1.0 Gr/m² s.c., IV Acido folínico, 25 mg/m²s.c./dosis, IV, en bolo, cada 6 horas (seis dosis).

QTI Metotrexate, Ara-C y Dexametasona, una aplicación, L-asparaginasa 6,000 u/m²sc IM (día último del ciclo)

(3.2) LALA 1 Ciclofosfamida, 750 mg/m² s.c./día, IV(día 1), Vincristina, 2 mg/día IV (día 1) Daunorubicina, 50 mg/m² s.c./ día IV(día 1). Prednisona, 100 mg/m² s.c./día, vía oral (días 1 a 5). L -asparaginasa 6,000 u/m²sc IM (día 5)

(3.2) LALA 2 Ciclofosfamida: Igual a LALA 1 Vincristina, Daunorubicina, - asparaginasa Igual a LALA 1, Dexametasona 15 mg/m² s.c./día, VO (días 1 a 5)

(3.3) AMBAS RAMAS

VP-16, 150 mg/m²s.c./día, vía IV (días 1, 2 y 3), Ara - C, 300 mg/m² s.c./día IV L- Asparaginasa, 6,000 u /m² s.c./día, IM (día 4). FEC-G, 300 µg s.c. partir del día +7 postquimioterapia

Sostén

(4.0) QTI Metotrexate, Ara - C y Dexametasona, Vincristina, 2 mg/día IV(días 1 y 8)

Prednisona, 60 mg/m² s.c./día VO (días 1-5)

(5.0) Mantenimiento: Mercatopurina, 100 mg/m² s.c./día VO (semanas 1 a 4)., Metotrexate, 12.5 mg / m² s.c./día, martes y jueves VO (semanas 1 a 4).

6.0) Reinducción: QTI Metotrexate, Ara - C e Hidrocortisona, (día 1). Ara - C, 100 mg/m² s.c., cada 12 horas IM (días 1 a 4). Ciclofosfamida, 600 mg/m² s.c. IV (día 1).

FEC-G, 300 µg SC partir del día +7 postquimioterapia

Después de 2 semanas, o con leucocitos superiores a 1.0 X 10⁹/L y plaquetas a 100

X 10⁹/L,

3.1 bis Vincristina, 2 mg/día, IV (día 1) Metotrexate, 650 mg/m²s.c.

LAMMP RAMA A

Sosten

- 3.1 Vincristina, 2 mg/m²s.c./día, sin rebasar 2 mg de dosis total, IV (día 1).
Metotrexate, 650 mg/m² s.c. IV Acido folínico, 20 mg/m²s.c./dosis IV en bolo, cada 6 horas (6 dosis)
- 3.2 Mercaptopurina 60 mg/m² s.c. al día por 4 semanas. Metrotexate, 12.5 mg/m² s.c./ día, dos días a la semana por cuatro semanas.
- 3.3 Etopósido: 100 mg/m² s.c., IV(día 1) Citarabina 1'500 mg/m² s.c.,(día 1).
FEC G, 300 mcg SC a partir del día +7 posquimioterapia
- 3.4 Ifosfamida, 5.0 gr/m²s.c., via IV, Mesna
- 3.5 Busulfán: 15 mg/ m² s.c., V.O. (día 1). Citarabina 100 mg/m² s.c. I.M. cada 12 horas por 10 dosis (días 1-5)

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico de las variables cuantitativas se realizó utilizando pruebas no paramétricas de Kruskal y las variables nominales se efectuara con la prueba de X² (Pearson y Fisher). La significancia se considero con p< 0.05 en dos colas.

RESULTADOS. Fueron incluidos un total de Veintiséis pacientes, trece en cada grupo. La media de edad fue de 24 años, con límites de 7 a 58. Doce pacientes fueron del sexo femenino y catorce del sexo masculino. Se encontraban incluidos en los siguientes esquemas de quimioterapia: quince pacientes en LAL 6, siete pacientes en LAL 9 y cuatro en el protocolo de LAMMP; once de los pacientes se encontraban en fase de consolidación y quince en fase de sostén. Los días de fiebre inicial fue de uno en todos los casos. Quince pacientes fueron incluidos una sola vez en el protocolo, nueve en dos ocasiones y dos en tres ocasiones. Los niveles de creatinina inicial y final fueron normales en todos los pacientes. Diez pacientes presentaron infección de vías respiratorias altas, tres infección de vías digestivas y dos infección en tejidos blandos. La temperatura inicial en ambos grupos tuvo una media de 38.6 grados con límites de 38-39.5°C. (Cuadro 2)

Cuadro 2. Características iniciales de los pacientes

VARIABLE	GRUPO A	GRUPO B	GLOBAL	P
EDAD (Media)	25(10-58)	21(7-48)	24(7-58)	0.79
SEXO (F/M)	5/8	7/6	12/14	0.3
VECES EN EL PROTOCOLO				0.13
Una	5	10	15	
Dos	7	2	9	
Tres	1	1	2	
CONSOLIDACION (QT)	6	5	11	0.69
SOSTEN (QT)	7	8	15	0.69
DIAS POST QT	11.8 (5-18)	9.6 (4-20)	10.7 (4-2)	0.07
NEUTROFILOS INICIALES	477	266		0.06

F: femenino. M: masculino QT: quimioterapia

El promedio de la temperatura máxima en ambos grupos fue de 38.7°C con límites de 38-39.5°C (Desviación estándar 0.4). La media de días con fiebre en ambos grupos fue 3.2 días con límites de 1-7 días, sin significancia estadística. Un solo paciente en la Rama B requirió de administración de vancomicina. Ningún paciente requirió administración de anfotericina ya que no presentaron fiebre por mas de 7 días. Los días postquimioterapia en el que los pacientes fueron incluidos al protocolo tuvo un promedio de 10.7 días (4-20 días). La recuperación de neutrófilos postquimioterapia presentó una media de 15 días con un límite de 11 a 23 días, en la fase de quimioterapia de consolidación la recuperación se presentó en un promedio de 11.5 días, y en la fase de sostén en 15 días (p: 0.16). El promedio en la cuenta de neutrófilos finales fue de 4.3×10^9 , con límites de $0.6-20.5 \times 10^9$. Los días de hospitalización fueron de 4.5 días en el grupo A (Desviación estándar 1.8) y 7.9 en el grupo B (Desviación estándar 2.2) siendo estadísticamente significativa (p = 0.005) (Cuadro 3). El destino de todos los pacientes fue la curación.

Cuadro 3. Resultados finales

VARIABLE	GRUPO A	GRUPO B	P
TEMPERATURA MAXIMA	38.6	38.7	0.20
DIAS CON FIEBRE	3.3	3.1	0.58
NEUTROFILOS FINALES	3353	5483	0.21
DIAS DE ESTANCIA	4.5	7.9	0.005

Los cultivos realizados reportaron flora normal en la mayoría de los casos, todos los hemocultivos fueron negativos. Se reportó *Pseudomona* en un paciente incluido en el Grupo A, en cultivos de vías respiratorias, y un urocultivo positivo a *Candida albicans* en otro paciente del mismo grupo (Cuadro 4). Ambos pacientes concluyeron el esquema antibiótico con éxito. En el último caso el reporte del urocultivo se obtuvo posterior al egreso del paciente del servicio, sin reportarse complicaciones o nuevos eventos febriles en su domicilio. No se reportaron defunciones en ninguno de los 2 grupos.

Cuadro 4 Resultados de los cultivos bacterianos y micóticos positivos realizados a los pacientes incluidos en el estudio.

VIAS RESPIRATORIAS	COPROCULTIVO	UROCULTIVO
<i>S. viridans</i>	<i>E. coli</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>Neisseria sp</i>	<i>Enterobacter sp</i>	
<i>Corinobacterium sp</i>	<i>Enterococo sp</i>	
<i>E. cuagulasa negativo</i>	<i>Morganela sp</i>	
<i>E. aureus</i>		
<i>Micrococo</i>		
<i>Pseudomona sp</i>		

DISCUSION:

En este estudio de pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo tratados con gatifloxacina y egreso hospitalario precoz o amikacina +ceftriaxona intravenosa, los datos iniciales como la edad, el sexo, la fase de la quimioterapia, los días postquimioterapia y los neutrófilos iniciales fueron estadísticamente similares.

La mitad de los pacientes no presentaron un foco infeccioso en el momento de su inclusión al estudio, sin embargo en quienes lo presentaron el principal sitio de infección fue las vías respiratorias altas que es catalogada de bajo riesgo, ya que no compromete la vida de los pacientes y son de fácil control. En los cultivos realizados, los patógenos aislados fueron en su mayoría gram positivos. Tanto los sitios de infección como los patógenos aislados no difieren de los reportados en un estudio previo en el servicio, en el cuál se

realizó el perfil microbiológico en pacientes con leucemia aguda que ingresan a recibir tratamiento por fiebre y neutropenia. En este estudio se determinó que los gérmenes causantes de neutropenia febril no requieren de antibióticos orientados hacia gérmenes gramnegativos en la mayoría de los episodios¹⁰. Estos mismos gérmenes se han reportado en otros estudios de la literatura internacional realizados en pacientes de neutropenia de bajo riesgo y fiebre en los que se utilizaron terapia antimicrobiana oral y egreso temprano^{1,15}. Lo anterior indica que los regímenes de tratamiento utilizados en este estudio son efectivos en el tratamiento empírico de fiebre y neutropenia en pacientes de bajo riesgo. Así mismo se determinó que la gatifloxacina tiene eficacia comparable con el régimen de ceftriaxona- amikacina ya que en ambos grupos la presencia de focos infecciosos fue estadísticamente comparable ($p= 0.3$) con la misma frecuencia de curación, con temperatura máxima, días con fiebre y neutrófilos finales sin diferencias estadísticamente significativas. No se documentaron defunciones en ninguna de las 2 ramas y solo en un paciente de la Rama B fue necesario administración de vancomicina por persistencia de mas de 3 días de fiebre.

En un solo paciente se reportó urocultivo con presencia de candida albicans posterior a su egreso, se ha determinado que la presencia de candida en vías urinarias así como en otros sitios como el mucocutáneo no son considerados como micosis sistémica, por lo que no requirió de tratamiento sistémico¹⁵. El paciente se reportó posteriormente al servicio manteniéndose afebril y sin complicaciones. En otro de los pacientes se aisló Pseudomona en el cultivo faringeo, este germen se ha reportado en otros estudios con pacientes con fiebre y neutropenia y en nuestro servicio en forma ocasional^{1,10,12}. Este paciente presentó 3 días fiebre, no se determinó foco infeccioso a su ingreso, requirió ingreso al programa en el día + 9 postquimioterapia, con recuperación de neutrófilos en el día + 14 . El paciente permaneció afebril y sin complicaciones lo que refleja la sensibilidad del germen a los antibióticos utilizados. El paciente fue egresado después de 4 días sin fiebre.

La variable que presentó un valor estadístico significativo fue la estancia hospitalaria, con una p de 0.005 siendo de 4.5 días en la rama A y 6.9 en la rama B, similar a lo reportado en un meta análisis en pacientes con neutropenia febril manejados con antibióticos en forma secuencial, en donde se determina que el uso ambulatorio de antibióticos orales reduce la hospitalización, ahorra costos a la salud y mejora la calidad de vida de los pacientes^{4,15}. Nuestros resultados indican que los pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo tratados con antibióticos orales y egreso precoz presentan la misma frecuencia de curación que los tratados con antibióticos endovenosos pero con menos días de estancia hospitalaria. Resultados similares se encontraron en un estudio publicado en el mes de febrero del 2006 en donde se evaluaron 279 episodios de fiebre en pacientes adultos con neutropenia catalogados de bajo riesgo, en quienes utilizaron terapia antimicrobiana oral (amoxicilina y ciprofloxacina) en un periodo comprendido de Noviembre del 2003 a Abril del 2005¹⁵. Concluyeron que el alta hospitalaria precoz y subsecuente manejo con antibióticos orales demuestra seguridad, eficacia y disminución de costos comparado con la terapia convencional en pacientes de bajo riesgo. Se

determinó que la información microbiológica y clínica no indicó que la terapia oral fuera inapropiada¹⁵. Se encuentran en la literatura otros estudios con resultados similares en los cuales se determina la eficacia y seguridad del uso de terapia antibiótica empírica oral en comparación con los esquemas de antimicrobianos IV^{1,6,7,8,9}

Se a determinado la importancia de la estadificación de pacientes con neutropenia febril postquimioterapia en bajo y alto riesgo, esto con el fin de determinar complicaciones serias como son bacteremia y sepsis⁶ El catalogar adecuadamente a un paciente como de bajo riesgo es determinante para su manejo, ya que se trata de pacientes que en la mayoría de los casos, como lo observado en nuestro estudio, no presentan un foco infeccioso evidente, en comparación con los pacientes de alto riesgo quienes en su mayoría presentan foco infeccioso principalmente a nivel de vías respiratorias bajas, en un estudio en donde se evaluó como objetivo secundario la aplicación del índice de riesgo MASCC (Multinacional Association of Supportive Care in Cancer) se documentó que la duración de la neutropenia, la duración de los días con fiebre y por tanto el tiempo de hospitalización es mayor en los pacientes catalogados de alto riesgo comparados con los de bajo riesgo, siendo estadísticamente significativo ($p= 0.004$), así mismo se reportó que en el caso de los pacientes de alto riesgo el principal cuadro clínico manifestado al inicio de la fiebre fueron síntomas gastrointestinales, los cuales fueron presentados en una minoría de los pacientes de bajo riesgo ($p=0.001$). Es importante señalar que las complicaciones médicas observadas en este estudio como la hipotensión ($p=<0.001$), la falla respiratoria que requirió apoyo mecánico ventilatorio ($p=<0.001$), pérdidas sanguínea ($p=0.007$), las infecciones fúngicas invasivas ($p=<0.001$) y los ingresos a la terapia intensiva ($p=0.01$) son mayores en los pacientes catalogados como de alto riesgo, siendo todas estas variables estadísticamente significativas en comparación con los pacientes de bajo riesgo¹⁵. Los pacientes catalogados como de bajo riesgo no se asocian con estados comorbidos, los patógenos aislados son en su mayoría gram positivos, y presentaran recuperación hematológica pronta, lo que permite utilizar medicamentos en forma ambulatoria, con lo cuál se disminuyen los días de estancia hospitalaria y por lo tanto los costos a las instituciones de salud.

CONCLUSIONES:

La gatifloxacina y el egreso hospitalizado precoz como tratamiento de pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo es igual de efectivo como la combinación de ceftriaxona amikacina endovenosa y reduce los días de estancia intrahospitalaria

BIBLIOGRAFIA.

1. Freifed A, Marchigiani D, Walsh T. A double blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305-311.
2. Santoloya M., Alvarez A., Becker A. Prospective Multicenter Evaluation of Risk factors Associated with Invasive bacterial Infection in Children With cancer, Neutropenia and Fever. *J Clin Oncol* 2001; 19; 3415-3421
3. Blot F., Codonnier C., Buzin A., Severity of illness scores: Are they useful in febrile neutropenic adult patients in hematology wards? A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2001; 29: 2125-2131
4. Cruciani M., Malena M., Bosco O. Reappraisal With Meta-analysis of the addition of Gram- Positive profilaxis to fluoroquinolone in Neutropenic Patients. *J Clin Oncol* 2003 ;21; 4127-4137.
5. Klanstersky J. Paesmans M, Rubenstein E. 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;3038-3051.
6. Paganini H. Gómez Sandra, Ruvinsky S. Tratamiento ambulatorio secuencial parenteral oral de niños con neutropenia y fiebre de bajo riesgo de mortalidad. *Arch argent pediatric* 2003;10; 31-36
7. Sánchez M., Alonso V., Juárez U. Tratamiento de la neutropenia febril secundaria a quimioterapia, con antibióticos orales de modo ambulatorio. *Oncología* 2004;27(9): 533-536.
8. Smith D. Innes H., Reilly S., Oral antibiotic administration and early hospital discharge is a safe and effective alternative for treatment of low risk neutropenic fever. *Brit J Can* 2003; 89:43-49.
9. Winfried K, Commeta A., Langenaeken J. Oral versus Intravenous Empirical Antimicrobial Therapy for Fever in Patients with Granulocytopenia Who Are Receiving Cancer Chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 312-318.
10. López R Alvarado I, López H. Perfil microbiológico en pacientes con leucemia Aguda que reciben quimioterapia intensiva, que ingresan a Fiebre y neutropenia. Servicio de Hematología Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". Tesis de postgrado Octubre del 2003
11. Viscoli C Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia. What is new? *Corr Opin Infect Dis* 2002;15:377-382.
12. López H, Jiménez A, Borbotella E, Factor estimulante de colonias de granulocitos en el tratamiento de neutropenia febril. *Gac Med Mex* 2000;136(2); 99-105
13. López H, Alvarado I, Jimenez A, Gonzalez A, La gatifloxacina como monoterapia ¿Es útil el tratamiento de la neutropenia febril de pacientes con leucemia aguda? *Med Int Mex* 2005; 21: 176-82

14. López H, Jacobo M, Alvarado I Uso temprano (día + 1) o tardío (día +7) del factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes con leucemia aguda después de quimioterapia intensiva Med Int Mex 2002;18(5):226-31
15. Cherif H, Jahansson E, Björkholm M The feasibility of early hospital discharge with oral antimicrobial therapy in low risk patients with febril neutropenia following chemotherapy for hematologic malignancies Hematologica 2006; 91:215-222