



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE", ISSSTE

"QUINOLONA ORAL VERSUS
CEFTRIAXONA/AMKACINA EN
EL TRATAMIENTO DE NEUTROPENIA FEBRIL
DEBAJO RIESGO"

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGIA

PRESENTA:
DR. WILFRIDO HERRERA OLIVARES

ASESOR DE TESIS:
DR. MANUEL ANTONIO LOPEZ HERNANDEZ



MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE DEL 2009
NO. DE REGISTRO: 402-2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUB-DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. MANUEL ANTONIO LOPEZ HERNANDEZ
PROFESOR TITULAR DEL POSGRADO EN HEMATOLOGIA

DR. MANUEL ANTONIO LOPEZ HERNANDEZ
ASESOR DE TESIS

DR. WILFRIDO HERRERA OLIVARES
AUTOR DE TESIS

Agradecimientos:

A Rosy y Caro: por su compañía, apoyo y motivación para seguir siempre adelante.

A Noemí y Agustín: por enseñarme a valorar las cosas importantes de la vida.

A mis hermanos y familiares: por su confianza y aliento constantes.

A mis maestros y compañeros: por su ejemplo de esfuerzo y dedicación.

Í N D I C E

Resumen.....	1
Abstract.....	2
Antecedentes.....	3
Pacientes y Métodos.....	8
Análisis estadístico.....	
10	
Resultados.....	
11	
Discusión.....	
13	
Conclusión.....	
16	

Bibliografía.....

17

Anexos.....

18

RESUMEN

Antecedentes: La neutropenia febril (NF) es una complicación de la quimioterapia que representa peligro para la vida del paciente. Se han elaborado protocolos de tratamiento encaminados a prevenir los resultados adversos, identificándose un subgrupo de pacientes con menor riesgo de muerte en los cuales la duración de la hospitalización así como la intensidad del tratamiento antibiótico puede ser reducido de forma segura.

Objetivo: Comparar la frecuencia de curación y días de hospitalización en pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo (NF), tratados con quinolonas (Q) versus ceftriaxona/amikacina (C).

Pacientes y métodos. El estudio es prospectivo, longitudinal, comparativo y aleatorizado. Se incluyen pacientes con leucemia aguda, en remisión, que recibieron quimioterapia no intensiva, con cuenta de neutrófilos $< 0.5 \times 10^9 /L$ y que presentaron temperatura $> 38.0 ^\circ C$ en más de una ocasión. El grupo C recibió el tratamiento endovenoso; el Q por la vía oral a menos que no se tolerara. Los pacientes de la rama C debieron completar 4 días de tratamiento intrahospitalario posterior al primer día de remisión de la fiebre. Los pacientes asignados a la rama Q se egresaron a las 24 horas luego de la remisión de la fiebre, con quinolona oral por tres días más. A los pacientes de la rama C con fiebre por más de 3 días se agregó vancomicina.

Resultados. Ingresaron 45 pacientes, 22 en la rama C y 23 en la rama Q. No se encontraron diferencias entre los grupos en relación a la edad, sexo, quimioterapia recibida, cuenta inicial de neutrófilos y gérmenes aislados ($p > 0.43$). Los porcentajes de curación fueron similares en ambas ramas ($p = 0.2$). La estancia hospitalaria fue menor en la rama Q (6.5 y 3.7 días), con $p < 0.0001$. En ninguna de las 2 ramas se presentaron defunciones.

Conclusiones. El esquema de tratamiento con quinolona es tan eficaz como el intravenoso con ceftriaxona más amikacina y permite reducir el tiempo de estancia hospitalaria, en la NF.

ABSTRACT

Background: Febrile neutropenia (FN) is a complication of chemotherapy that have a threat for patient's life. Have been developed treatment protocols aimed at preventing adverse outcomes, identifying a subgroup of patients with lower risk of death in which the length of hospitalization and antibiotic treatment intensity can be reduced safely.

Objective: To compare the cure rate and days of hospitalization in patients with low risk febrile neutropenia (FN), treated with quinolones (Q) versus ceftriaxone / amikacin (C).

Patients and methods. The study is prospective, longitudinal, comparative and randomized. Patients with acute leukemia in remission who received non-intensive chemotherapy with neutrophil count $<0.5 \times 10^9 /L$ and presenting temperature $> 38 ^\circ C$ in more than one occasion. Group C received intravenous treatment, the Q by mouth unless not tolerated. Patients in the branch C had to complete 4-day-hospital treatment after the first day of fever remission. Patients assigned to the Q branch was discharged at 24 hours after remission of fever, oral quinolone for three days more. Patients in the branch C fever more than 3 days are added vancomycin.

Results. Admitted 45 patients, 22 in the branch C and 23 in the Q branch No differences were found between groups regarding age, sex, chemotherapy received, initial count of neutrophils and bacteria isolated ($p > 0.43$). The cure rates were similar in both arms ($p = 0.2$). Hospital stay was shorter in the Q branch (6.5 and 3.7 days), with $p < 0.0001$. In none of the 2 branches deaths occurred.

Conclusions. The pattern of quinolone therapy is as effective as intravenous ceftriaxone plus amikacin and reduces the length of hospital stay in FN.

ANTECEDENTES:

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, aunque los pacientes pueden presentar durante la misma, toxicidad antimicrobiana, infecciones nosocomiales, infecciones fúngicas y el impacto financiero y psicológico de la hospitalización². Además en la mayoría de los casos la fiebre desaparece en pocos días, los diferentes cultivos extraídos son negativos, por lo que parece probable que en muchas ocasiones no sea imprescindible la hospitalización de pacientes con NF⁷. La neutropenia febril es definida por una cuenta de células por limfonucleares menor a $0.5 \times 10^9/L$ y presencia de un episodio febril de más de $38^\circ C$ ³. 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 riesgo alto para presentar bacteremia². Están considerados como pacientes de alto riesgo (NFA) para bacteremia, los que presentan cuenta de neutrófilos menor a $0.1 \times 10^9 /L$, fiebre de más de $39^\circ C$, presencia de niveles de PCR mayor a 90 mg/L, la hipotensión, el compromiso pulmonar, el dolor abdominal y la actividad leucémica. Están considerados de bajo riesgo (NFB) de bacteremia aquellos que presenten rápida recuperación de la función de la médula ósea, expectativa de neutropenia menor a 7 días, buen estado general, sin signos asociados de comorbilidad, celulitis de cateter, perianal o de cara, sin mucositis grave o gingivitis necrotizante, ausencia de deshidratación, hemorragia significativa, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal y hepática previa, bacteremia, con hemocultivos negativos, Sin foco infeccioso controlado, excepto infección de vías respiratorias altas y con leucemia en remisión^{1, 5, 11}.

Los pacientes considerados de bajo riesgo tienen un rango de expectativa para presentar complicaciones serias menores del 5%. 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

El tratamiento con antibióticos endovenosos en pacientes de bajo riesgo es innecesario, según algunos estudios, y un régimen empírico con antibióticos orales de amplio espectro puede ser suficiente¹. En pacientes con buena adherencia al tratamiento la utilización de fluoroquinolonas (como ciprofloxacina, ofloxacina, gatifloxacino y moxifloxacino) solas o en combinación con amoxicilina y clavulanato han demostrado ser de utilidad.

Las fluoroquinolonas son fármacos que destruyen a las bacterias al inhibir a la girasa y topoisomerasa del ADN bacteriano, enzimas esenciales para la replicación de las bacterias. En general se absorben bien por vía oral con niveles séricos cercanos a los administrados por vía endovenosa. Tienen actividad contra bacterias aerobias grampositivas (estafilococos, estreptococos y enterococos) y contra gramnegativos (E. Coli, P. Aeruginosa). También tienen actividad contra anaerobios y posiblemente sean útiles en tratar infecciones mixtas

La ciprofloxacina es uno de los antibióticos más utilizados en este tipo de tratamiento. Este fármaco pertenece a las fluoroquinolonas, un grupo de antibióticos derivado de ácido nalidixico. Son antibióticos de espectro dirigido a bacilos gramnegativos, incluida P. aeruginosa y con acción variable hacia cocos gram positivos de acuerdo con el tipo de quinolona seleccionada. En pacientes tratados en forma secuencial se ha determinado que la tasa de éxito terapéutico (96%) fue muy bueno en comparación con los estudios informados, que muestran una tasa de fracaso que oscila entre 3 y 8% con tratamientos convencionales. El tratamiento ambulatorio permite mejorar a

calidad de vida de los pacientes, evita la hospitalización y ahorra costos en salud⁴

Las quinolonas por vía oral como gatifloxacino y moxifloxacino tienen espectros antimicrobianos similares, con cobertura amplia para microorganismos grampositivos y gramnegativos de tracto digestivo, urinario, respiratorio, etc. Se han publicado estudios en los cuales se demuestra la eficacia de estos antibióticos en el tratamiento de la NFB, lo que permite el tratamiento ambulatorio de estos pacientes y reduce el tiempo de estancia hospitalaria y los costos de hospitalización sin riesgo adicional para el tratamiento de la NFB.

La utilización de estos antibióticos facilita la aplicación de nuevas modalidades terapéuticas, como el tratamiento ambulatorio. En pacientes correctamente seleccionados como de bajo riesgo existe la posibilidad de realizar un tratamiento oral desde el inicio o bien de continuarlo por esta vía.

En una publicación doble ciego, aleatorizada, placebo controlada, en que se incluyeron 116 episodios de FN, en pacientes con diagnóstico de leucemia, linfomas, y tumores sólidos en que comparaban la monoterapia estándar con ceftazidima IV contra un régimen oral de ciprofloxacina más amoxicilina en pacientes catalogados de bajo riesgo en donde aleatorizaron a los pacientes en 2 grupos en el primero consistía en administración de ciprofloxacina 30 mg/Kg /día dividido en 3 dosis y amoxicilina + clavulanato 40 mgrs/Kg/día en tres dosis o régimen con Ceftazidima 90 mgrs /Kg/día dividido en 3 dosis, cada preparación activa administrada con un placebo concluyeron que existía respuestas similares incluyendo la actividad contra *P. aeruginosa* y otros patógenos comunes asociados a paciente con fiebre y neutropenia¹.

Otros artículos en donde se incluyen pacientes con enfermedades hemato-oncológicas, siendo en el 49% de los casos leucemia agudas, comentan que los pacientes clasificados como de bajo riesgo pueden recibir un tratamiento ambulatorio parenteral con ceftazidima durante 1 día y posteriormente completarlo con ciprofloxacina hasta que el paciente se encuentre afebril ⁶ En una prueba controlada aleatorizada en la que

comparaban 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, se determinó que no existen diferencias significativas entre los dos esquemas⁸ Así mismo en un estudio prospectivo multicéntrico en que compararon tratamientos antimicrobianos endovenosos y orales en pacientes quienes habían recibido quimioterapia los resultados fueron similares en los pacientes tratados con antibióticos orales y endovenosos, por lo que la terapia con ciprofloxacina plus con amoxicilina con clavulanato es igual de efectivo que la terapia endovenosa en este estudio se incluyeron 353 pacientes de los cuales 66 presentaban cáncer hematológicos y el resto tumores sólidos.⁹ En cuanto a la terapia oral se comenta que en un análisis publicado en el 2000 se demuestra que la secuencia endovenosa a oral con ciprofloxacina es efectivo en el curso de tratamiento con ceftazidima y amikacina en pacientes con FN.

Gatifloxacino y Moxifloxacino han demostrado cobertura similar para los siguientes microorganismos,

Gram positivos: Staphilococcus Aureus, incluidas cepas resistentes a la meticilina, Streptococcus Pneumoniae, incluidas cepas multi-drogoresistentes. Streptococcus Viridans, Streptococcus Pyogenes.

Gram negativos: Haemophilus Influenzae, incluidas cepas beta lactamasa negativas y positivas, Haemophilus Parainfluenzae, Klebsiella Pneumoniae, Moraxella Catarrhalis, Escherichia Coli, Enterobacter Cloacae, Proteus sp.

Atípicos: Chlamydia Pneumoniae, Mycoplasma Pneumoniae, Legionella Pneumophila.

La unica diferencia, a favor de Moxifloxacino, es su acción frente a Stenotrophomona Maltophilia. .

No existe experiencia nacional del uso de antibióticos orales en pacientes ambulatorios con neutropenia febril de bajo riesgo que recibieron quimioterapia, según una búsqueda realizada en internet con diversas bases de datos (OVID, MEDLINE, PUBMED, MD Consult, InterScience)

El presente estudio constituye la continuación de un estudio iniciado en el año 2005 en el servicio de hematología del CMN “20 de Noviembre” en el que se encuentra una frecuencia de curación similar en pacientes con neutropenia de bajo riesgo comparando el esquema tradicional de ceftriaxona + amikacina VS uso de gatifloxacino vía oral

En el Servicio de Hematología del CMN “20 de Noviembre”, se ha encontrado como flora predominante a *Staphylococcus coagulans* negativos, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli* y *Neisseria* sp; ocasionalmente se encuentra *P. Auruginosa*^{10,13}. En este universo, los gérmenes causantes de NF no requieren de antibióticos de espectro particularmente orientado hacia gérmenes gram negativos, en la mayoría de los episodios.

El objetivo principal fue comparar el porcentaje de curación de pacientes con fiebre y neutropenia de bajo riesgo tratados con quinolonas orales y egreso temprano contra el esquema de amplio espectro endovenoso convencional intrahospitalario de ceftriaxona más amikacina. Los objetivos secundarios fueron comparar los días de estancia hospitalaria de los 2 esquemas de antibiótico e identificar gérmenes patógenos involucrados en el desarrollo de fiebre y neutropenia en nuestro servicio.

En el Servicio de Hematología inicialmente se dispuso de gatifloxacino vía oral e IV, en los primeros 26 pacientes de 45 ingresados al estudio. Los siguientes pacientes fueron ingresados con moxifloxacino.

PACIENTES Y METODOS

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Pacientes ingresados al Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre" con diagnóstico de leucemia aguda, que hubieran recibido quimioterapia no intensiva, y con criterios de NFB, según se define abajo. Los criterios de exclusión fueron actividad leucémica, con neutrófilos menor de 100/ml o que no acepten participar en el estudio. Los criterios de eliminación fueron pacientes perdidos en el seguimiento o fallecimientos.

Los pacientes que cumplieron con los criterios anteriores fueron aleatorizados para asignación del grupo terapéutico. En la figura 1 se representa el diseño del estudio. En cualquiera de los grupos se capturaron las siguientes variables: Edad, (en años) sexo (masculino o femenino), quimioterapia recibida (mantenimiento o sostén), número de veces previas en programa de NFB, número de días posterior a recibir quimioterapia, cuenta de neutrófilos al ingreso (número $\times 10^9$ /L), niveles de creatinina (mg/dl), días de fiebre previos a ingreso al programa y temperatura de ingreso ($^{\circ}$ C). Durante el seguimiento se obtuvieron las siguientes variables: temperatura máxima al día registrada ($^{\circ}$ C), número de días con fiebre, días de estancia hospitalaria, creatinina (mg/dl), cuenta de neutrófilos ($\times 10^9$ /L) y causa de egreso. En ambos grupos se realizaron radiografía de tórax, cultivos bacterianos de oídos, narinas, faringe, urocultivo, coprocultivo y de algún otro sitio sospechoso; química sanguínea, transaminasas, fosfatasa alcalina, DHL y bilirrubinas. Los pacientes de la RAMA C recibieron ceftriaxona 1 gramo IV cada 8 horas más amikacina a 15 mg/kg cada 24 h. Los pacientes de la RAMA Q recibieron gatifloxacino vía oral 400 mg los primeros 26 de 45 y los siguientes moxifloxacino vía oral a dosis de 400 mg vía oral cada 24 h. En caso de no estar disponible la vía oral se inició el tratamiento por vía intravenosa para continuar con vía oral en cuanto fue posible. Para los pacientes ingresados a la rama C en caso de persistir fiebre al cuarto día se agregó vancomicina a dosis de 30 mg/kg y al séptimo día se agregó anfotericina de acuerdo a protocolo del servicio. Para los pacientes ingresados a RAMA Q en caso de presentar fiebre por 7 días consecutivos se agregó anfotericina. Los pacientes ingresados a la RAMA C que completen 4 días sin fiebre fueron egresados a su domicilio. Los

pacientes de la RAMA Q fueron egresados al completar 24 horas sin fiebre, continuando la vigilancia mediante comunicación telefónica diaria, al número telefónico proporcionado por el paciente. Los criterios de curación y falla se detallan en definición de variables. Se utilizaron las siguientes definiciones operativas:

Fiebre: temperatura superior a 38° C en las últimas 24 horas, de manera continua o con más de una elevación al día, no asociada a la aplicación de hemoderivados, medicamentos o actividad de la leucemia.

Neutropenia: menos de 0.5 neutrófilos x 10⁹ /L

Neutropenia febril. Presencia de fiebre de mas de 38 °C en un paciente que cuenta con menos de 0.5 neutrófilos x 10⁹ /L

Neutropenia febril de bajo riesgo: Presencia de fiebre de más de 38 °C en un paciente que cuenta con menos de 0.5 neutrófilos x10⁹/L y además cumple con las siguientes condiciones:

- Enfermedad de base no diseminada (ausencia de actividad leucémica)
- Ausencia de foco infeccioso: neumonía, foco abdominal, celulitis de mas de 5 cms. de diámetro, endocarditis, meningitis, enterocolitis, infección perianal, excepto infección de vías respiratorias superiores
- Ausencia de comorbilidad: creatinina de mas de 2.0 mg/dl, elevación de transaminasas mas de 3 veces su valor normal, hipotensión arterial, dificultad respiratoria, síndrome doloroso abdominal, alteraciones del estado de alerta.
- Neutrófilos > 0.1 x10⁹ /L

Curación: desaparición de fiebre por 96 horas continuas con el esquema de antibiótico.

Fracaso: presencia de fiebre por más de 14 días con el esquema de antibiótico.

Los esquemas de quimioterapia utilizados se muestran en el cuadro 4.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos demográficos se expresan como mediana y rangos, las variables nominales se expresan en porcentaje, las variables numéricas se expresan como medias y límites reales.

Para la comparación de variables nominales se utiliza X^2 . Para la comparación de variables numéricas la T de Student, ANOVA (Paramétricos) Y Kruskal (No paramétricos)

RESULTADOS

Se ingresaron 45 pacientes, de los cuales fueron asignados 22 a la rama C y 23 a la rama Q, las características basales de los pacientes se muestran en el cuadro 2. La edad promedio fue de 26 años para la rama Q y 29 años para la rama C ($p=0.43$), el sexo tuvo distribución similar en ambos grupos (10 hombres y 12 mujeres en la rama C y 13 hombres, 10 mujeres en la rama Q, ($p=0.45$)). En ambas ramas los pacientes habían ingresado previamente a esquema de NF, de forma no reciente y con esquema de antibiótico distinto (1.5 veces en ambas ramas $p=0.73$). El esquema de quimioterapia utilizado y que condicionó la neutropenia para la rama C fue LAL 6 en 13 pacientes, LAL 9 en 7 pacientes y LAMMP A en 2 pacientes, para la rama Q fue LAL 6 en 14 pacientes, LAL 9 en 7 pacientes y LAMMP A en 2 pacientes ($p=0.99$). La fase de la quimioterapia fue consolidación en 5 pacientes y sostén en 17 pacientes para C mientras que para Q fueron 6 pacientes en consolidación y 17 en sostén ($p=0.79$). Los pacientes en la rama C se encontraban en promedio a 9 días de haber completado el esquema de quimioterapia y los pacientes de la rama Q a 10 días en promedio ($p=0.13$). La temperatura inicial registrada en la rama C fue de 38.5 grados, al igual que en la rama Q ($p=0.8$). No se encontró diferencia en la cuenta de neutrófilos, la cuenta fue de 193 para C en promedio, mientras que para Q el promedio de neutrófilos absolutos fue de 278 ($p=0.16$).

Una vez iniciado el tratamiento antibiótico los días de fiebre fueron 2.5 para Q y 2.7 para C ($p=0.87$), los resultados finales se muestran en el cuadro 3. La estancia hospitalaria promedio fue significativamente mayor en los pacientes de la rama C con 6.5 días y 3.7 para la rama Q ($p<0.0001$). La temperatura máxima registrada fue 38.7 grados para C y 38.5 para Q ($p=0.8$).

En los cultivos nasales el germen mas común fue staphilococo epidermidis con 6 casos para C y 5 para Q ($p=0.40$). En los cultivos faríngeos el germen mas frecuente fue Staphilococo aureus con 7 casos en C y 6 en Q ($p=0.6$). A nivel ótico el germen más frecuente fue también staphilococo epidermidis registrándose 2 casos en la rama C y 10 en la Q. ($p=0.04$). Únicamente se registró un hemocultivo positivo, aislándose staphilococo

aureus en un paciente de la rama C, con diferencia no significativa ($p=0.3$). En la orina solo se registró un cultivo positivo siendo un paciente de la rama Q y aislándose streptococo Beta hemolítico ($p=0-45$). En el coprocultivo se aisló Streptococo beta hemolítico en 6 pacientes de cada rama ($p=0.7$) y se aisló E Coli en 2 pacientes de C y 3 en Q ($p=0.7$).

De acuerdo al protocolo a 4 pacientes de la rama C se les agregó vancomicina por fiebre mayor de 3 días y con un paciente del esquema Q hubo violación al protocolo por agregarse vancomicina. No se presentaron defunciones en ninguna de las ramas, siendo egresados todos a la consulta externa para continuar con esquema de quimioterapia correspondiente.

DISCUSION

Los pacientes con NF que son catalogados como de bajo riesgo pueden ser tratados de forma ambulatoria en forma segura y eficaz, lo que permite acortar el tiempo de estancia hospitalaria de manera significativa, con las ventajas que esto representa.

Las quinolonas están disponibles por vía oral con una administración cómoda para el paciente al ser una dosis al día y tienen una cobertura antimicrobiana amplia, principalmente en los microorganismos gram positivos y gram negativos que representan las causas de infección mas frecuentes en los enfermos con NF reportado en otros centros y también en nuestro centro, como se pone de manifiesto en este estudio. Basados en estas características analizamos los resultados de 23 pacientes tratados con quinolona oral comparándolos con un grupo control de 22 pacientes tratado de forma convencional con ceftriaxona intravenosa mas amikacina, obteniendo tasas de curación similares. Los hallazgos concuerdan con los informados por Sérgio-Petrilli¹² y colaboradores, ellos analizaron 108 pacientes con 201 episodios de neutropenia febril en pacientes con cáncer tratados con gatifloxacino, monitorizando seguridad y efectos adversos encontrando tasas de curación superiores a 75%, con tratamiento ambulatorio, reportaron reingresos en el 14% por fiebre persistente o signos de infección evidente, por lo cual fue necesario modificar su esquema de antibiótico, no se registraron defunciones en su publicación. En otra investigación realizada por Kenneth y cols¹³, donde se trato a pacientes con NF de bajo riesgo a base de quinolona oral y de forma ambulatoria (gatifloxacino) ellos mencionan una efectividad de 95% sin necesidad de reingreso ni cambio de esquema de antibiótico., similar al reportado en este trabajo.

Las nuevas generaciones de quinolonas (gatifloxacino, moxifloxacino) son mucho mas activas frente a los microorganismos gram positivos que las quinolonas de generaciones anteriores como ciprofloxacino, los estudios con generaciones anteriores tienen tasas de curación menores a 75% en pacientes con neutropenia febril. Las nuevas quinolonas tambien tienen una buena

cobertura frente a bacterias gran-negativas, excepto *P. Aeruginosa*, sin embargo este bacilom se reporta con baja incidencia en casos de neutropenia febril de bajo riesgo, con descripciones en la literatura de menos de 1% de frecuencia. En el presente estudio no se aisló ningún caso de infección por *P. Aeruginosa*. Los microorganismos aislados en este estudio fueron gram positivos como estafilococos y estreptococos, en tracto respiratorio y gran negativos como *E. Coli* en tracto digestivo, que concuerda con lo hallado en estudios previos.

En el estudio de Chamilos y cols¹⁴, se trataron pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo a base de moxifloxacino vía oral y de forma ambulatoria con un porcentaje de éxito de 91%, similar al del presente estudio, con una duración de 2 días de fiebre en promedio, en este análisis fue de 1.5 días, lo cual se observa en la mayoría de los otros informes.

La mayoría de los artículos revisados presentan estudios descriptivos no comparativos de pacientes tratados con quinolona vía oral, con reporte de su tasa de éxito, fallas, causas y gérmenes aislados. Aquí presentamos los resultados de un trabajo comparativo, longitudinal, prospectivo y aleatorizado, lo cual le confiere un mayor nivel de evidencia que lo analizado previamente.

El precio comercial de la ceftriaxona es de 150 pesos M.N. la presentación de un gr. I.V. y la amikacina 159 pesos presentación I.V. de 500 mg, por lo que el costo por día es de 768 pesos M.N. con el esquema C y la caja de 7 tabletas vía oral de moxifloxacino tiene un importe de 268 pesos M.N. con un costo día de aproximadamente 38 pesos, por lo que una ventaja adicional de este esquema es reducir costos de medicamentos.

La ventaja de la quinolona oral es principalmente el poder tratar de forma ambulatoria a estos pacientes de forma segura, con reducción del tiempo de estancia hospitalaria y seguramente en impacto positivo en los costos de tratamiento. No fue la intención de este estudio hacer un análisis de los costos, sin embargo se muestra que de acuerdo al precio de los medicamentos por día el esquema Q es más económico que el esquema C, se infiere que por

disminuir el tiempo de hospitalización de la misma forma disminuye el costo de la atención.

Las bacterias resistentes a las quinolonas son frecuentemente informadas. Su efecto citotóxico depende de que penetren a través de la membrana bacteriana y alcancen su diana celular (DNA girasa o topoisomerasa IV) para inducir la muerte de la célula. En principio, las resistencias a las quinolonas pueden deberse a mutaciones que afecten cualquier paso de este proceso. Pueden ser por mutaciones en segmentos de los genes que codifican la DNA girasa, por alteraciones en la membrana externa bacteriana que disminuyen la penetración del fármaco o por presencia de transportadores activos que expulsan el fármaco. Así, se han descrito en la literatura cepas de diversos agentes resistentes a las quinolonas, entre los que se encuentran streptococcus, staphilococcus, salmonella, E. Coli, entre otros, por lo cual deben realizarse, de forma periódica, estudios bacteriológicos que demuestren los agentes patógenos más frecuentes, de la misma forma que su susceptibilidad antimicrobiana. Como es sabido, la conducta mas apropiada de tratamiento antimicrobiano deberá basarse en los reportes de estudios bacteriológicos de forma individualizada, así como la susceptibilidad a fármacos, siempre con la correlación de la clínica del paciente, realizando los ajustes necesarios de forma constante. De la misma manera se debe considerar en los servicios de hospitalización el diseño y actualización periódica de esquemas de antibióticos basados en ensayos clínicos, características de la población, estudios bacteriológicos y protocolos anteriores con el fin de mejorar los resultados favorables, disminuir tasas de resistencia y de complicaciones.

CONCLUSION

En pacientes con criterios de neutropenia febril de bajo riesgo el esquema de antibiótico con quinolona vía oral es tan efectivo como el esquema tradicional intravenoso de ceftriaxona más amikacina, con la ventaja de reducir el tiempo de estancia hospitalaria, además de representar mayor comodidad para el paciente, lo cual facilita el cumplimiento del esquema, mejorando su calidad de vida y con disminución en el costo de la atención médica.

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-análisis of the addition of Gram- Positive profilaxis to fluoroquinolona 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, Ruviinsky 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".
11. Viscoli C Castagnula E. Treatment of febrile neutropenia. What is new? *Corr Opin Infect Dis* 2002;15:377-382.
12. Sérgio-Petrilli A, Altruda C F, Pires P C. Oral Gatifloxacin in the Outpatient Treatment of Children With Cancer Fever and Neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:682-686
13. López H, Jiménez A, Borbolla E, Factor estimulante de colonias de granulocitos en el tratamiento de neutropenia febril. *Gac Med Mex* 2000;136(2); 99-105
14. Chamilos G, Bamias A. Outpatient Treatment of Low-Risk Neutropenic Fever in Cancer Patients Using Oral Moxifloxacin. *Cancer* 2005;103:2629-35.

ANEXOS

Figura 1. Diseño del estudio.



Cuadro 2. Características iniciales

Variable	Rama Q (n= 23)	Rama C (n=22)	P=
Sexo (H/M)	13/10	10/12	0.45
Edad	29	26	0.43
Esquema de quimioterapia (LAL6/LAL9/LAMMP A)	14/7/2	13/7/2	0.99
Fase (Consolidación/sostén)	5/17	6/17	0.79
Días posteriores a quimioterapia al inicio de NF	10	9	0.13
Días previos con fiebre	1.1	1.1	0.6
Temperatura (0C)	38.5	38.5	0.8
Neutrófilos (x109 /L)	278	193	0.16
Creatinina (mg/dL)	0.7	0.6	

Cuadro 3. Características finales.

Variable	Q	C	P
Temperatura máxima	38.5	38.7	0.03
Días de fiebre	2.5 (1-6)	2.6 (1-7)	0.87
Días de estancia	3.7	6.5	<0.0001
Defunciones	0	0	
Costo en antibioticos (pesos/día)*	38	768	

- Precio comercial: noviembre de 2009.

QUIMIOTERAPIA	FASE	CICLO	DROGA	DOSIS	DIAS
LAL 6	CONSOLIDACION	1	Vincristina	1.5 mg/m ²	1
			Metotrexate	1 gr/m ²	1
		2	Vincristina	1.5 mg/m ²	25
			Prednisona	180 mg/m ²	25-31
	MANTENIMIENTO	1	Mercaptopurina	300 mg/m ²	1-4
			2	Ciclofosfamida	600 mg/m ²
			Asparaginasa	4000 UI/m ²	5
		3	Prednisona	180 mg/m ²	19-25
		4	Metotrexate	650 mg/m ²	26
		5	Daunorrubicina	40 mg/m ²	40
		6	Citarabina	100 mg/m ²	42-44
			Mercaptopurina	50 mg/m ²	42-44
		7	Ciclofosfamida	1200 mg/m ²	4
		LAL10	CONSOLIDACION	1	Vincristina
Metotrexate	1 gr/m ²				1
Fludarabina	30 mg /m ²				8
2	Ciclofosfamida			750 mg/m ²	1
	Vincristina			2	1
	Daunorrubicina			50 mg/m ²	1
	Prednisona			100 mg/m ²	1-5
3	Fludaraibna			50 mg/m ²	8
	Etoposido			150 mg/m ²	1-3
	Citarabina			300 mg/m ²	1-3
	L asparaginasa		6000 UI/m ²	5	
MANTENIMIENTO	1		Mercaptopurina	100 mg/m ²	1-28
			Metotrexate	12.5 mg/m ²	1-28
	2		Citarabina	100 mg/m ²	1-4
		Ciclofosfamida	650 mg/m ²	1	