



## Neutropenia febril de bajo riesgo en pacientes con leucemia aguda linfoblástica. Amikacina-ceftriaxona o fluoroquinolonas orales

Manuel Antonio López Hernández,\* Wilfrido Herrera Álvarez,\* Laura Sibaja Nieto,\* José Luis Álvarez Vera\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la neutropenia febril es una complicación de la quimioterapia, con alta morbilidad y mortalidad. Requiere tratamiento hospitalario con antibióticos endovenosos. Ahora se conocen criterios de neutropenia febril de bajo riesgo, que puede tratarse con antibióticos orales en forma extrahospitalaria.

**Objetivo:** comparar la frecuencia de curación y días de hospitalización de pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo tratados con ceftriaxona-amikacina o fluoroquinolonas.

**Pacientes y método:** estudio prospectivo, comparativo y aleatorizado efectuado en pacientes con leucemia aguda linfoblástica sin quimioterapia intensiva, cuenta de neutrófilos  $< 0.5 \times 10^9 / L$  y fiebre  $> 38.0^{\circ}C$  en más de una ocasión. Un grupo se trató con amikacina-ceftriaxona y el otro con gatifloxacina o moxifloxacina por vía oral. El primer grupo recibió los antibióticos en el hospital; el segundo se egresó después de un día sin fiebre y terminó el tratamiento en su hogar. Se consideró éxito si permanecieron cuatro días consecutivos sin fiebre.

**Resultados:** ingresaron 45 pacientes, 22 y 23. No se encontraron diferencias entre los grupos en relación con la quimioterapia recibida, cuenta inicial de neutrófilos y gérmenes aislados. Todos los pacientes se curaron. Ningún enfermo, de la rama con fluoroquinolonas, presentó fiebre luego de ser egresado. En todos, los neutrófilos ascendieron, arriba de  $0.5 \times 10^9 / L$ , al final del tratamiento. La estancia hospitalaria fue menor en la rama con fluoroquinolonas (3.7 y 6.5 días), con  $p < 0.0001$ .

**Conclusiones:** en la neutropenia febril de bajo riesgo, el tratamiento con quinolonas es tan seguro y eficaz como el intravenoso (ceftriaxona-amikacina), y permite reducir el tiempo de estancia hospitalaria.

**Palabras clave:** neutropenia febril, bajo riesgo, quinolonas, intravenoso, ceftriaxona, amikacina.

### ABSTRACT

**Background:** Febrile neutropenia is a complication of chemotherapy, with high morbidity and mortality. The condition require treatment with intravenous antibiotics and hospitalization. Now is known that a modality, low-risk febrile neutropenia, could be treated with oral antibiotics out of hospital.

**Objective:** To compare the frequency of success and days of hospitalization in low-risk FN treated with ceftriaxone-amikacin or fluoroquinolones.

**Patients and methods:** The trial is prospective, longitudinal, comparative and randomized. We included patients with acute lymphoblastic leukemia without intensive chemotherapy, neutrophils  $< 0.5 \times 10^9 / L$  and fever  $> 38.0^{\circ}C$  for more than once for day. A group was treated with amikacin-ceftriaxone; another with gatifloxacín ó moxifloxacín VO. The first group received antibiotics in the hospital; the second was send to home after a day without fever. It was considered successful if remained four consecutive days without fever.

**Results:** We included 45 patients, 22 and 23. We found no differences between groups in relation to received chemotherapy, initial neutrófilos and isolated germs. All patients cured. No one, of the group with fluoroquinolones, presented fever after was sended to home. In all patients the neutrófilos increased  $> 0.5 \times 10^9 / L$  at the end of treatment. The hospitalization was lower in the group of fluoroquinolones (3.7 and 6.5 days), with  $p = 0.0001$ .

**Conclusions:** In the low-risk FN, treatment with fluoroquinolones is as safe and effective as intravenous antibiotics (ceftriaxone-amikacina), and reduces hospitalization days.

**Key words:** febrile neutropenia, low risk, quinolones, intravenous, ceftriaxone, amikacine.

\* Servicio de Hematología. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Manuel Antonio López Hernández. San Sebastián 44, colonia Chimalistac. México, 01070 DF. Correo electrónico: lopema@prodigy.net.mx

Recibido: 21 de enero, 2010. Aprobado: marzo, 2010

Este artículo debe citarse como: López-Hernández MA, Herrera-Álvarez W, Sibaja-Nieto L, Álvarez-Vera JL. Neutropenia febril de bajo riesgo en pacientes con leucemia aguda linfoblástica. Amikacina-ceftriaxona o fluoroquinolonas orales. Med Int Mex 2010;26(3):219-225.

[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

**L**a morbilidad y mortalidad de pacientes con leucemia aguda se relaciona directamente con las infecciones asociadas con la neutropenia, las más de las veces inducida por quimioterapia. La neutropenia y la fiebre son la primera manifestación de una infección y, en ocasiones, la única. En casi la mitad de los pacientes no se detecta un foco infeccioso.<sup>1</sup> La neutropenia febril se define como la neutropenia menor de  $0.5 \times 10^9/L$  y un episodio febril con más de  $38^{\circ}C$  se considera una urgencia médica que requiere hospitalización y administración de antibióticos endovenosos de amplio espectro.<sup>2,3</sup> Esas acciones se recomiendan en la mayor parte de los episodios de neutropenia febril causados por infecciones bacterianas con o sin bacteremia. Con este tratamiento se reduce la mortalidad, aunque los pacientes pueden presentar toxicidad antimicrobiana, infecciones nosocomiales, como las micosis sistémicas, y la repercusión financiera y psicológica de la hospitalización.<sup>2</sup> Desde hace algunos años se ha informado que, en muchas ocasiones, no es imprescindible la hospitalización de pacientes con neutropenia febril.<sup>4</sup> Los estudios más recientes demuestran que los pacientes con neutropenia febril representan un grupo heterogéneo con diferente riesgo de morbilidad y mortalidad. Se clasifican como de riesgo bajo, intermedio o alto.<sup>2,5</sup> Se consideran de alto riesgo, con altas posibilidades de bacteremia, quienes tienen una cuenta de neutrófilos menor de  $0.1 \times 10^9/L$ , fiebre superior a  $39^{\circ}C$ , hipotensión, afectación pulmonar o abdominal, y actividad leucémica. Los de bajo riesgo cursan con neutrófilos superiores a  $0.1 \times 10^9/L$ , buen estado general, expectativa de neutropenia menor a siete días, sin foco infeccioso distinto a infección de las vías respiratorias altas y con leucemia en remisión,<sup>1,5,6</sup> sin bacteremia ni comorbilidad. Estos enfermos tienen una expectativa para complicaciones graves menor a 5%. La clasificación puede emplearse para seleccionar estrategias de tratamiento con antimicrobianos (monoterapia o combinaciones), modo de administración (endovenoso u oral), y sitio de tratamiento (hospitalización o ambulatorio).<sup>5</sup>

De acuerdo con este enfoque, los antibióticos endovenosos, en pacientes de bajo riesgo, son innecesarios y un régimen empírico con antibióticos orales de amplio espectro puede ser suficiente.<sup>1</sup> En este sentido, las fluoroquinolonas poseen muchas ventajas. Son fármacos que destruyen a las bacterias al inhibir a la girasa y topoisomerasa del ADN bacteriano, indispensables para la replicación de las bacterias. En general, se absorben bien

por vía oral con concentraciones séricas comparables con las que se alcanzan cuando se administran por vía endovenosa. Tienen actividad contra bacterias aerobias grampositivas y gramnegativas. La ciprofloxacina es una de las fluoroquinolonas más utilizadas en este tipo de tratamiento. Su prescripción se extendió a partir del éxito informado cuando se indicó como profilaxis en pacientes con neutropenia.<sup>7</sup>

En la publicación de un estudio doble ciego, aleatorizado y con placebo, en que se incluyeron 116 episodios de neutropenia febril, en pacientes con diagnóstico de leucemia, linfomas, y tumores sólidos se comparó la monoterapia con ceftazidima intravenosa contra un régimen oral de ciprofloxacina más amoxicilina en pacientes de bajo riesgo.<sup>1</sup> Se concluyó que existen respuestas similares, incluida la actividad contra *P. aeruginosa* y otros patógenos comunes observados en pacientes con neutropenia febril. En otros estudios se compararon sólo la ciprofloxacina, precedida de un día con ceftazidima endovenosa, contra un régimen de ceftazidima endovenosa<sup>8</sup> y ciprofloxacina *versus* antibióticos endovenosos.<sup>9,10</sup> En ambos se encontraron resultados estadísticamente similares. En una búsqueda realizada en internet, en las bases de datos OVID, MEDLINE, PUBMED, MD Consult e InterScience, no se encontraron informes relacionados con la indicación de antibióticos orales a pacientes ambulatorios con neutropenia febril de bajo riesgo, en estudios mexicanos.

La gatifloxacina y moxifloxacina, menos prescritas que la ciprofloxacina, son atractivas para el tratamiento ambulatorio. Han demostrado poder similar en contra de bacterias grampositivas, como *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pneumoniae* y *S. viridans* entre otros; gramnegativas, como *E. coli*, *H. influenzae*, *Klebsiella* sp, *E. cloacae* y otras. La moxifloxacina tiene, también, espectro contra *S. maltophilia*. La gatifloxacina se ha indicado como monoterapia, en pacientes de alto riesgo, con resultados similares a la combinación de antibióticos endovenosos (amikacina-ceftriaxona) con la que fue comparada en un estudio prospectivo y aleatorizado.<sup>11</sup>

En el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE se encontró, como flora predominante: *S. coagulasa negativa*, *S. viridans*, *S. epidermidis*, *coli* y *Neisseria* sp; sólo ocasionalmente se encuentra *P. aeruginosa*.<sup>10,12</sup> En este universo, los gérmenes causantes de neutropenia febril no requieren antibióticos

de espectro particularmente orientado a gérmenes gram-negativos, en la mayor parte de los episodios.

El objetivo principal de este estudio es comparar la frecuencia de curaciones de pacientes con leucemia aguda y neutropenia febril de bajo riesgo tratados con fluoroquinolonas orales y egreso temprano contra el esquema de amplio espectro endovenoso convencional intrahospitalario de ceftriaxona más amikacina. Por razones de disponibilidad hubo que recurrir a dos fluoroquinolonas: gatifloxacina y moxifloxacina.

## PACIENTES Y MÉTODO

El estudio se realizó en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, entre 2006 y 2008. Los criterios de inclusión fueron: pacientes de 10 o más años de edad, con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica, de cualquier estirpe, que hubieran recibido quimioterapia no intensiva, con criterios de neutropenia febril de bajo riesgo, según se define abajo, con vía oral disponible y con aceptación del paciente mediante una carta de consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: intolerancia conocida a alguno de los antibióticos prescritos, residencia fuera del Distrito Federal ó quienes no aceptaron participar en el estudio. Los criterios de eliminación fueron: pacientes con datos incompletos o quienes decidieron abandonar el estudio. Este protocolo fue autorizado por el Comité de Ética del hospital.

Todos los enfermos recibieron factor estimulante de granulocitos (10 mcg/kg/día, vía SC, hasta concluir el tratamiento), a partir de su inclusión en el programa. Enseguida se asignaron al azar a un grupo de tratamiento. Los incluidos en la rama AMICEF recibieron: amikacina a dosis de 15 mg por kg de peso a goteo continuo, cada 24 horas por vía endovenosa y ceftriaxona 1 g cada 8 horas, ambos por vía endovenosa. Si la fiebre no desapareció en 72 horas, se agregó vancomicina 7.5 mg/kg cada 6 horas, vía endovenosa. Todo el tratamiento se efectuó en el área de hospitalización.

Los pacientes incluidos en la rama GAMOX recibieron gatifloxacina o moxifloxacina, 400 mg al día por vía oral. El tratamiento se inició cuando el paciente estaba hospitalizado. Después de 24 horas sin fiebre, y sin evidencia de foco infeccioso, fueron egresados a su domicilio para continuar el tratamiento, con indicaciones de comunicar su estado telefónicamente, todos los días, o asistir de

inmediato al servicio en cualquier hora de cualquier día, si la fiebre reaparecía.

A los dos grupos se les hicieron cultivos bacterianos de secreciones de los conductos auditivos externos, narinas, faringe, orina, sangre y de algún otro sitio sospechoso, iniciales y cada cinco días (si el enfermo continuaba con fiebre); se tomaron radiografías de tórax, o de otro sitio sospechoso, al inicio y cada cinco días (si continuaba con fiebre); la temperatura se averiguó diariamente, en los tres turnos de enfermería. En los egresados a su domicilio, la toma de temperatura la ejecutó un familiar; las biometrías hemáticas se efectuaron dos veces por semana; se determinó la concentración de creatinina sérica dos veces por semana.

En ambas ramas se consideró éxito a la desaparición de la fiebre, por 96 horas continuas sin evidencia de foco infeccioso y sin cambio de los antibióticos programados. Se consideró fracaso si la fiebre persistió por más de siete días o fue necesario modificar los antibióticos programados.

### Definiciones operativas

**Neutropenia febril de bajo riesgo:** fiebre superior a 38 °C en un paciente que cuenta con menos de 0.50 neutrófilos x 10<sup>9</sup>/L y además cumple con las siguientes condiciones:

- Leucemia aguda en remisión completa (sin datos clínicos o hematológicos de la enfermedad y menos de 5% de blastos en la médula ósea, de aspecto normal en todas sus series).
- Ausencia de foco infeccioso demostrable (sólo se aceptó la existencia de infección en las vías respiratorias superiores).
- Ausencia de comorbilidad con evidencia de insuficiencia de órganos distinta a la ocasionada por la quimioterapia en la médula ósea.
- Neutrófilos superiores a 0.10 x 10<sup>9</sup> /L, con expectativa de recuperación en los próximos ocho días.

**Quimioterapia no intensiva:** la utilizada en la fase de mantenimiento de los programas para leucemia aguda y con conocido efecto mielodepresor no mayor de 14 días.

### Análisis estadístico

Las variables nominales se expresan en porcentajes y las numéricas en medias y límites reales. Para la comparación de variables nominales se utilizó  $\chi^2$  y para la de variables numéricas la T de Student, ANOVA (paramétricos) y

Kruskal (no paramétricos). Se tomó como significancia a una  $p < 0.06$ .

## RESULTADOS

Se ingresaron 45 pacientes, de estos se asignaron 22 a la rama C y 23 a la rama Q, las características basales de los pacientes se muestran en el Cuadro 1. La edad promedio, en todo el grupo, fue de 27 años, con límites de 10 a 63. La frecuencia de sexos fue comparable (23 y 22). Los pacientes se incluyeron en el estudio luego de 10 días (límites de 4 a 20 días) de terminada la quimioterapia más próxima. Sólo tuvieron un día de fiebre, antes de iniciar los antibióticos y, en ese momento, la temperatura máxima fue de  $38.5^{\circ}\text{C}$ . Tuvieron infección de vías respiratorias superiores, único foco infeccioso aceptado, la mitad de todos los casos. La neutropenia media fue de  $0.27 \times 10^9/\text{L}$  (límites de 0.11 a  $0.49 \times 10^9/\text{L}$ ). Las concentraciones de creatinina, en el universo, fueron normales, con máxima de 1.1 mg/dL. Ninguna de las variables referidas mostró diferencia entre ambos grupos.

En cada rama, nueve pacientes ingresaron dos veces al estudio ( $p = 0.81$ ). La segunda vez se incluyeron en la rama alterna.

En el grupo total, la fiebre duró tres días, como media, con límites de 1 a 7. La temperatura máxima alcanzada fue de  $39.6^{\circ}\text{C}$ ; este nivel se alcanzó en ambas ramas. En todos los enfermos la cifra inicial de neutrófilos se incrementó. Al desaparecer la fiebre tuvieron leucocitos arriba de  $0.6 \times 10^9/\text{L}$ . No existió ningún fracaso ni defunciones. Ningún paciente, de la rama GAMOX, tuvo fiebre después de su egreso. La estancia hospitalaria promedio, en el grupo total, fue de cinco días. Sin embargo, fue significativamente mayor en la rama AMICEF ( $p = 0.0001$ ). Esta fue la única diferencia, con significado estadístico, entre las variables obtenidas (Cuadro 2). Al calcular los costos, sólo en antibióticos, la rama AMICEF fue 20 veces superior.

En los cultivos de vías respiratorias superiores se encontró flora básicamente considerada habitual (Cuadro 3). La distribución de los gérmenes, en las dos ramas, careció de significancia estadística. Sólo hubo un urocultivo positivo, con *Streptococcus* beta hemolítico, en la rama GAMOX. Se trató de un varón de 15 años de edad, con un foco infeccioso inicial en las vías respiratorias superiores (también *Streptococcus* beta hemolítico); cursó con temperatura máxima de  $39.5^{\circ}\text{C}$ , que duró tres días; fue egresado a su

domicilio y terminó el tratamiento en cuatro días más. Sólo un hemocultivo fue positivo (*Staphylococcus aureus*, sensible a meticilina), en la rama AMICEF; fue una mujer de 27 años, con un foco infeccioso inicial en las vías respiratorias superiores (*Streptococcus* beta hemolítico); su temperatura máxima fue de  $38.8^{\circ}\text{C}$ ; la fiebre duró tres días y todo su tratamiento (amikacina y ceftriaxona), lo recibió hospitalizada. De acuerdo con el programa, siete pacientes, con más de tres días con fiebre, recibieron, además, vancomicina, sólo en la rama AMICEF.

## DISCUSIÓN

Desde hace mucho se sabe que las consecuencias de una infección dependen de las condiciones del huésped, la agresividad del microrganismo invasor y la eficacia del tratamiento antimicrobiano. En todos los pacientes con neutropenia febril la constante es la falla defensiva del enfermo, por causas inmunológicas y factores externos predisponentes (catéteres, maniobras invasivas y otras). Estas particularidades fueron ampliamente analizadas por Bodey y sus colaboradores desde el siglo pasado.<sup>13</sup> Ahora, varios autores han encontrado que esta falla no es necesariamente igual en todos los pacientes. De ahí surge el concepto de neutropenia febril de bajo riesgo.

En los casos aquí informados se advierte la ausencia de focos infecciosos, generalmente graves: infección de vías respiratorias inferiores, colitis, abscesos e infecciones perianales. Esta característica, por sí sola, confiere buen pronóstico.<sup>11,12,13</sup> Cuando se incluyen pacientes con infecciones graves, como abscesos perianales, el pronóstico es malo.<sup>14</sup> Otro hallazgo de particular relevancia es la recuperación pronta de la neutropenia. En este estudio, el ascenso de los neutrófilos, por arriba de  $0.5 \times 10^9/\text{L}$ , se observó en todos los enfermos antes de ocho días. Este rápido incremento debe relacionarse con la administración, en todos los casos, de factor estimulante de colonias de granulocitos. La recuperación de la neutropenia es un dato pronóstico favorable en la generalidad de los estudios informados. Las características restantes, que completan los criterios de neutropenia febril de bajo riesgo, motivaron los buenos resultados aquí referidos.

Los pacientes incluidos en este informe cursaron con leucemia aguda linfoblástica. No fue posible incluir a los aquejados de leucemia aguda mieloblástica por las particularidades de los programas de quimioterapia. Los

**Cuadro 1.** Características de los enfermos al inicio del estudio

Variable	GAMOX	AMICEF	Totales	p=
Masculino/femenino	13/10	10/12	23/22	0.45
Edad (años)	29 (10-63)	26 (10-50)	27 (10-63)	0.46
Días previos con fiebre	1	1	1	0.60
Temperatura inicial (°C)	38.5	38.5	38.5	0.80
Infección de vías respiratorias superiores	10	12	22	0.33
Días siguientes a la quimioterapia	11 (5-18)	9 (4-20)	10 (4-20)	0.14
Neutrófilos (x 10 <sup>9</sup> /L)	0.31 (0.11-0.49)	0.24 (0.11-0.49)	0.27 (0.11-0.49)	0.12

**Cuadro 2.** Resultados al concluir el tratamiento con antibióticos

Variable	GAMOX	AMICEF	Totales	p=
Días con fiebre	3 (1-6)	3 (1-7)	3 (1-7)	0.87
Neutrófilos (X 10 <sup>9</sup> /L)	3.1 (0.6-14.0)	3.8 (0.6-20.5)	3.5 (0.6-20.5)	0.57
Días en hospital	4 (2-7)	7(5-11)	5 (2-11)	0.0001
Fracasos	0	0	0	-
Defunciones	0	0	0	-

**Cuadro 3.** Resultado de los cultivos en las vías respiratorias superiores (p= 0.78)

Bacteria	GAMOX	AMICEF	Total
Negativo	2	4	6
E. viridans	3	2	5
S. beta hemolítico	6	5	11
S. aureus	6	7	13
S. coagulasa negativo	3	3	6
Neisseria sp	2	0	2
P. mirabilis	1	0	1
K. pneumoniae	0	1	1
	23	22	45

segundos reciben pocos ciclos de antineoplásicos, pero todos son intensivos y sufren episodios de neutropenia febril que no se ajustan al criterio de bajo riesgo.

Los gérmenes que se encontraron no son particularmente virulentos, si la neutropenia desaparece y no hay focos sépticos peligrosos. Sólo en un caso se encontró *S. aureus* sensible a meticilina. La bacteria se encontró en la vías aéreas superiores y en la sangre; aunque la recuperación fue rápida, representa un caso de bacteremia inesperada. En nuestro Servicio los gérmenes encontrados con más frecuencia son los grampositivos<sup>11,12</sup> y es necesario atender la posibilidad de que bacteremias así se repitan. La distribución de la flora, en las dos ramas terapéuticas, fue comparable. La infección con bacterias gramnegativas es

un dato que se asocia con fracasos en los programas para neutropenia febril de bajo riesgo.<sup>14</sup>

Desde que se identificaron pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo y tratamiento extrahospitalario, los antibióticos más prescritos han sido las cefalosporinas y quinolonas. Al principio se exploró con cefalosporinas parenterales.<sup>15,16</sup> En todos los informes la frecuencia de éxitos fue superior a 90%. En ocasiones las cefalosporinas se asociaron con amikacina.<sup>1,8</sup> En el año 2000 un metaanálisis mostró las bondades de la estrategia de egreso temprano y tratamiento con cefalosporinas,<sup>17</sup> con sólo 10% de fracasos y ocho muertes en 5,208 episodios.

La comodidad de la vía oral motivó que se introdujera la prescripción de quinolonas que, además, se administran en una dosis diaria y tienen una cobertura antimicrobiana amplia, en microrganismos grampositivos y gramnegativos (excepto *P. aeruginosa*), causas de infección más frecuentes en los enfermos con neutropenia febril de bajo riesgo, según varios informes y también en nuestro hospital, como se advierte en este estudio. Al principio, estos compuestos se indicaron como profilácticos y, aunque los resultados suscitaron controversia, hay tendencia a prescribirlos, según un metanálisis reciente.<sup>18</sup> Despues de usarse ampliamente la ciprofloxacina, combinada o no con otros antibióticos, aparecieron informes de estudios con gatifloxacina y moxifloxacina.<sup>19,20</sup> La frecuencia de curación es superior a 90%, comparable a la obtenida con

diferentes antibióticos endovenosos. En nuestro estudio se indicaron estas dos fluoroquinolonas, por disponerse sólo de una u otra, sin que se pudiera notar alguna diferencia en los resultados. Tampoco se encontraron resultados distintos cuando comparamos estas quinolonas y el esquema tradicional de amikacina y ceftriaxona al que se agregó vancomicina, en algunos casos, si la fiebre duró más de tres días. La diferencia central observada fue el tiempo en hospitalización. Un aspecto que parece importante es que todos nuestros pacientes tuvieron leucemia aguda linfoblástica, como enfermedad de base. En otros informes se trata de pacientes con tumores sólidos, en los que la mielodepresión es menor, y leucemia aguda sólo en cierta proporción.

Prescribir un solo antibiótico a pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo disminuye la posibilidad de reacciones colaterales que si se administran dos o tres. Por supuesto, el costo del tratamiento con antibióticos se reduce casi 20 veces. El ahorro en día cama incrementa la diferencia a favor del tratamiento extrahospitalario, con fluoroquinolonas.

Estas indiscutibles ventajas de las fluoroquinolonas tienen una contraparte indeseable: la resistencia bacteriana. Para ejercer su efecto citotóxico estos fármacos deben penetrar a través de la membrana bacteriana y alcanzar su blanco celular, la ADN girasa o la topoisomerasa IV, e inducir la muerte de la célula. Los mecanismos de resistencia a las fluoroquinolonas incluyen mutaciones en los genes que codifican la ADN girasa y la topoisomerasa IV, que altera la permeabilidad de la membrana y disminuye la penetración del fármaco y la actividad de transportadores endógenos activos que provocan la expulsión de los antimicrobianos desde la membrana celular al medio exterior. Estos mecanismos de resistencia pueden manifestarse solos o en combinación, si bien parece que *in vivo* el aumento en el grado de resistencia a las fluoroquinolonas se debe a varios mecanismos simultáneos.<sup>21</sup> En un estudio prospectivo, realizado en cinco ciudades de la República Mexicana, se probó la susceptibilidad de *S. pneumoniae* a diferentes fluoroquinolonas. La mínima concentración del antibiótico que logró inhibir al 90% de los aislamientos fue de 3 µg/mL (ciprofloxacina), 0.25 ng/mL (gatifloxacina) y 0.125 µg/mL (moxifloxacina). Los autores concluyen que las fluoroquinolonas tienen buena actividad inhibitoria del neumococo.<sup>22</sup>

Sin embargo, la resistencia a las fluoroquinolonas existe y, en algunos ámbitos, su uso se ha restringido, por razones

clínicas y epidemiológicas. Una vez que la susceptibilidad de los gérmenes disminuye, hacia las quinolonas y otros antibióticos, es necesario establecer la vigilancia adecuada hacia la flora local. Es deseable que el tratamiento, de la neutropenia febril y neutropenia febril de bajo riesgo, esté siempre protocolizado y se revise y modifique periódicamente en el terreno bacteriológico y clínico.

## CONCLUSIÓN

Los criterios de neutropenia febril de bajo riesgo son útiles para proporcionar tratamiento oral extrahospitalario, con gatifloxacina o moxifloxacina. La seguridad y eficacia es igual que con tratamiento intrahospitalario y antibióticos endovenosos (amikacina y ceftriaxona). El costo, en antibióticos y día-cama de hospitalización se reduce sensiblemente.

## REFERENCIAS

1. Freifeld 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. Santolaya 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, Codonner 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. 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.
5. Klastersky 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. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of febrile neutropenia. What is new? *Corr Opin Infect Dis* 2002;15:377-382.
7. Cruciani M, Malena M, Bosco O. Reappraisal with meta-analysis of the addition of grampositive profilaxis to fluoroquinolone in neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2003;21:4127-4137.
8. Paganini H, Gómez Sandra, Ruvinsky S. Tratamiento ambulatorio secuencial parenteral y oral de niños con neutropenia y fiebre de bajo riesgo de mortalidad. *Arch Argent Pediatría* 2003;10:31-36.
9. 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.
10. Winfried K, Cometta 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.
11. López-Hernández MA, Alvarado IM, Jiménez AR, González AM. La gatifloxacina como monoterapia ¿Es útil en el tratamiento de la neutropenia febril de pacientes con leucemia aguda? *Med Int de México* 2005;21:176-179.
  12. 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.
  13. Bodey GP, Bolivar R, Fainstein V. Infectious complications in leukemic patient. *Seminars in Hematology* 1982;19(3):193-226.
  14. Gupta A, Swaroop C, Agarwala S, Pandey RM, Bakhshi S. Randomized controlled trial comparing oral amoxicillin-clavulanate and ofloxacin with intravenous ceftriaxone and amikacin as outpatient therapy in pediatric low-risk febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;9:635-641.
  15. Kaplinsky C, Drucker M, Goshen J, et al. Ambulatory treatment with ceftriaxone in febrile neutropenic children. *J Med Sci* 1994;8:649-654.
  16. Karthaus M, Egerer G. Ceftriaxone in the outpatient treatment of cancer patients with fever and neutropenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 7:501-505.
  17. Castagnola E, Paola D, Giacchino R, Viscoli C. Clinical and laboratory features predicting a favourable outcome and allowing early discharge in cancer patients with low-risk febrile neutropenia: a literature review. *J Hematother Stem Cell Res* 2000;9(5):645-649.
  18. Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CA, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(1):53-63.
  19. Petrilli A, Altruda CF, Pires PA. Oral gatifloxacina in the outpatient treatment of children with cancer fever and neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(5):682-686.
  20. Chamilos G, Bamias A. Outpatient Treatment of Low-Risk Neutropenic Fever in Cancer Patients Using Oral Moxifloxacin. *Cancer* 2005;103:2629-2635.
  21. Taléns-Visconti R, Garrigues TM, Cantón E. Mecanismos de resistencia bacteriana a las quinolonas. *Revista Española de Quimioterapia* 2002;15(1): 25-27.
  22. Calva-Mercado J, Castillo G, López-Vidal Y. Actividad de las fluoroquinolonas en aislamientos clínicos de *Streptococcus pneumoniae* con diferente susceptibilidad a la penicilina: estudio epidemiológico en cinco ciudades de la República Mexicana. *Gac Med Mex* 2005;141(4):253-258.