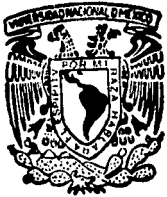


11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 145

2 ej

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
I. S. S. S. T. E.

USO DE MONOTERAPIA (CEFTAZIDIME) EN
PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE;
ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :

DR. JESUS MAXIMINO ROMERO VARGAS

ASESOR: MA. DEL PILAR MARTINEZ HUERTA



ISSSTE

MEXICO D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1990



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 está 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.

I N D I C E

	PAG.
INTRODUCCION.....	1
MATERIAL Y METODO	3
RESULTADOS.....	6
DISCUSION.....	12
CONCLUSIONES.....	13
BIBLIOGRAFIA.....	15

I N T R O D U C C I O N

En los 50's se reconoció que la infección era una de las principales causas de muerte en pacientes que presentaban neutropenia y fiebre durante la terapia oncohematológica, disminuyó la mortalidad sólo con la introducción de componentes sanguíneos individuales, transfundidos a pacientes con mielosupresión. Aunque la mortalidad disminuyó del 22% a un 11%, el uso de nuevos agentes oncohematológicos y la detección a edad más temprana, hacen que continúe observándose neutropenia y fiebre, por lo que la infección sigue siendo la causa más frecuente de muerte. Además de cursar con mielosupresión, los pacientes pueden tener otros defectos de la inmunidad celular o humoral. (1,2,3,4,5,)

Si bien, la fiebre no es necesariamente secundaria a la infección, debe considerarse como el primer signo de ésta y deberá iniciarse la terapia antimicrobiana inmediatamente aún antes de aislar el agente causal. Con frecuencia los agentes pueden ser Gramm(+) o (-) por lo que la terapia debe ser de "amplio espectro". Esta práctica y el aislamiento con manejo estéril, redujeron la mortalidad al principio de los 70's. (6)

Los esquemas antimicrobianos recomendados son: 2 Beta lactámicos con aminoglucósido; Un Betalactámico con un aminoglucósido; y antimicóticos durante esta última década. Sin embargo, deberá elegirse el antimicrobiano de acuerdo con la flora que se encuentre en cada hospital.

La mayoría de las series están de acuerdo en que los agentes en los cuadros tempranos son Gramm(+) y las infecciones tardías por Gramm (-), sobre todo si es prolongada la estancia hospitalaria. Brown estudió pacientes que recibieron antimicrobianos de amplio espectro y observó que --

eran agredidos por agentes oportunistas poco frecuentes - como: *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus viridans* y *Corynebacterium*, así como: *Cándida*, *Aspergillus* y *Mucor*.

En el Hospital 20 de Noviembre se formuló un protocolo de manejo de los pacientes granulocitopénicos con fiebre y neutropenia, con un esquema de dos antimicrobianos; una cefalosporina de tercera generación (Cefotaxime) asociada a un aminoglucósido (Amikacina), hubo disminución de la mortalidad secundaria a infección. (7)

Sin embargo, la aparición de cefalosporinas de tercera generación, han hecho que se replantee el uso de monoterapia en el manejo empírico de estos pacientes. Las experiencias de Pizzo demuestran que el uso de Ceftazidime tiene el mismo resultado. (8,9,10).

La nefrotoxicidad de los aminoglucósidos es una desventaja para manejar a pacientes con neutropenia y fiebre ya que pueden presentar dos, tres, o más episodios durante el curso de la quimioterapia.

El objetivo del presente estudio es conocer si en los pacientes con neutropenia y fiebre, la monoterapia es tan eficaz como la terapia tradicional con dos antibióticos.

M A T E R I A L Y M E T O D O

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes en edad pediátrica que ingresaron al servicio de infectología del Hospital 20 de Noviembre, del 1 de Febrero al 30 de Septiembre de 1989 y que presentaran neutropenia y fiebre. La neutropenia se definió como la cuenta absoluta de neutrófilos igual o menor de 1000/ml. [11] La fiebre se consideró cuando se detectó 38.3°C de temperatura axilar en por lo menos 3 tomas durante 24 horas, o bien, un solo registro de 38.5 °C. Presentaran o no un foco evidente de infección.

Se obtuvo el consentimiento escrito de los padres y se realizó una historia clínica completa con exámen físico riguroso.

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria - en dos grupos diferentes que se designaron como:

GRUPO "A" (Doble esquema antimicrobiano)
Amihacina 15 mg/Kilo/día, en 3 dosis. Vía intravenosa.
Cefotazime 100 mg/Kilo/día, en 3 dosis. Vía intravenosa.

GRUPO "B" (Monoterapia antimicrobiana)
Ceftazidime 100 mg/Kilo/día, en 3 dosis. Vía intravenosa.

En ambos grupos se ministró Ketoconazol a dosis de 15 mg/Kilo/día, en dos dosis. Vía Oral.

Se tomó hemocultivo a todos los pacientes, al ingreso y en dos días consecutivos al inicio del pico febril. Una vez que la fiebre cedió, se tomaron nuevos hemocultivos. También fueron tomados al ingreso: Coprocultivo, Cultivo de Secreción Nasal, Orica y Faríngea. En aquellos que presentaron síndrome diarreico se tomó además, frotis de moco fecal y amiba en fresco. Se les ubicó en habitación aislada y se tomó la temperatura corporal cada

4 horas, durante los episodios febriles se utilizaron medios físicos para su control.

Al ingreso se determinó: Bilirrubina, ácido úrico, - nitrógeno de urea, urea y creatinina, así como electrolitos séricos.

Se diagnosticó infección de vías respiratorias bajas cuando existía evidencia clínica, corroborada por la presencia de anomalías en las radiografías de tórax. Se consideró infección de vías urinarias con más de 100,000 UFC de un agente infeccioso en los urocultivos. Se consideró como flebitis a la presencia de eritema y aumento de volumen en los vasos puncionados. Se consideró como síndrome diarreico cuando los pacientes presentaron aumento en el número de evacuaciones y disminución de la consistencia de las heces.

Se consideró como factor de riesgo a la epistaxis, - manejada con taponamiento nasal anterior, que se acompañó de fiebre después de este evento.

En ambos grupos se continuó el manejo hasta que los pacientes permanecieron afebriles durante 72 horas y su estado clínico fuera satisfactorio.

Se consideró como respuesta favorable inmediata cuando -- los pacientes permanecieron afebriles después de 48 horas de tratamiento y se suspendieron los antimicrobianos al quinto día. Esto se designó como esquema corto.

Cuando la fiebre persistió hasta el quinto día de -- tratamiento, en cualquier grupo, se agregó Trimetropim/ - Sulfametoxazol a doble dosis.

Si la evolución no era satisfactoria o si se aislaba un agente infeccioso específico, se interrumpió el tratamiento y se instituyó el antimicrobiano específico para -

cada caso.

Si los pacientes permanecieron afebriles hasta el octavo o noveno de tratamiento, el antimicrobiano se continuó hasta el día 14. Se designó este como esquema largo.

Se excluyeron del estudio a aquellos pacientes que recibieron previamente antibióticos de amplio espectro, a los alérgicos a las penicilinas, a los que fallecieron -- dentro de las primeras 24 horas de tratamiento o los que presentaban un foco infeccioso evidente con características clínicas de un agente bacteriano.

RESULTADOS

Se estudiaron 33 pacientes, de los que 20 fueron femeninos y 13 masculinos; la relación fué de 1.5 : 1. Las edades fluctuaron entre 20 meses y 13 años 8 meses con una media de 5.5 años. La mitad fueron menores de 6 años con pico entre los 3 y 6 años, lo cual se explica por la mayor incidencia de leucemia linfoblástica en esta edad. (Cuadro No. 1)

Los diagnósticos de base encontrados en nuestro grupo fueron: 20 con leucemia aguda linfoblástica; 12 con Leucemia aguda no linfoblástica y un caso con Anemia de Fanconi (Cuadro No. 2)

El diagnóstico de ingreso según el sitio de infección se encuentra listado. En 14 casos ni hubo foco de infección; es similar con los reportes consultados. En dos pacientes los hemocultivos fueron positivos: Serratia mar-cences en uno y Bacillus en otro; el resto de hemocultivos fueron negativos y los cultivos de otros sitios fueron normales. De este grupo de pacientes siete fueron tratados - en el grupo A y siete en el grupo B; cuatro del primer grupo utilizaron esquema corto y tres esquema de diez días. - En el grupo B se administraron tres esquemas cortos y cuatro de diez días. (Cuadro No. 3)

De los siete pacientes que cursaron con síndrome diarréico, se encontró un coprocultivo positivo a Aeromona---hidrófila, en dos casos Pseudomonas sp. y en dos más se encontraron quistes y trofozoitos de E. histolytica en amiba en fresco. En el resto de los pacientes se encontró E coli sp. Los primeros cuatro pacientes fueron manejados en el grupo A, y dos con monoterapia; ambos grupos fueron maneja dos durante 10 días. Los pacientes con amibiasis fueron--tratados con metronidazol al tercer día del ingreso, uno - en cada grupo de estudio.

Un factor de riesgo de infección en los pacientes neutropénicos es el taponamiento nasal para control de la epistaxis, por pancitopenia, se retiraron los tapones cuando se corrigió el déficit plaquetario. En los seis pacientes los cultivos fueron positivos: *Staphylococcus coagulasa (-)*, considerando estos como agentes causales. Aquellos que ingresaron con infección de vías aéreas superiores presentaron en los cultivos: *Streptococo viridans* en uno, *Corynebacterium* en otro y el resto con *Staphylococo coagulasa (-)*, lo que corresponde con lo reportado por Brown; todos los pacientes fueron tratados con esquema corto (cinco días), cinco en el grupo A y tres en el grupo B.

En los pacientes con infección de vías aéreas superiores se aisló del aspirado bronquial neumococo y *stafilococo aureus* en un paciente, el que persistió con fiebre hasta el séptimo día, por lo que se agregó a partir del quinto día Trimetropim/sulfametoxazol durante 18 días. Ambos pacientes correspondieron al grupo A.

Hubo tres pacientes con flebitis y en ningún caso se aislaron agentes patógenos.

La paciente con diagnóstico de salmonelosis presentó un cuadro de estado tífico. La determinación del antígeno "O" fue de 1:320. Se inició manejo con Trimetropim/Sulfametoxazol y no con Cloranfenicolen virtud de la mielo supresión de la paciente, la monoterapia con Cefazidime se continuó hasta los 10 días. El hemocultivo fue negativo.

Una paciente presentó en el urocultivo 100000 UFC de *E. Coli* y fue tratada con doble esquema durante 10 días.

Una paciente que solo mostraba al ingreso edema. eritema y aumento de volumen en el quinto oratejo del pié

izquierdo se manejó dentro del grupo B, durante su estancia la evolución fue tórpida y presentó secreción del orfajo de donde se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, su primer esquema - duró 10 días y se cambió este por *Netilmicina* y *Piperacilina*.

En cuanto a la intensidad de la fiebre en nuestro grupo de estudio no observamos ninguna relación. Tampoco se observó relación entre la recuperación de la neutropenia -- con el sitio de infección ni con el tratamiento establecido.

En veinticinco casos se presentó el episodio de neutropenia y fiebre dentro de la primera semana posterior a la administración de quimioterapia, ocho pacientes se encontraban en fase de inducción de la remisión, siete en fase de consolidación y siete en fase de sostén; tres pacientes más se encontraban en intensificación de la consolidación. Los pacientes que presentaron neutropenia y fiebre durante la segunda semana posterior a la quimioterapia se encontraban en fase de sostén y consolidación. (Cuadro 4)

La asociación quimioterápica que mayor número de casos ocasionó neutropenia y fiebre fue Mitoxantrona con Citocín-arabinósido; en segundo lugar Metrotexate y Mercaptopurina-seguida de Citocín-Arabinósido, Ciclofosfamida y Metratexate. Solo se presentaron dos casos con otras asociaciones.

De los 33 casos estudiados, 19 presentaron por vez -- primera un cuadro de neutropenia con fiebre, de éstos, 10 fueron manejados en el grupo A y 9 en el grupo B. Los pacientes que presentaron un segundo cuadro, cinco habían recibido ceftazidime y cuatro amikacina-cefotaxime. Los pacientes con dos episodios previos, tres habían recibido -- doble esquema y uno monoterapia.

En el grupo A, ocho pacientes se trataron durante 5 días, nueve durante 10 días y uno durante 14 días; mientras

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

que en el grupo B, seis pacientes requirieron tratamiento corto, ocho por 10 días y uno por 14 días. Las diferencias observadas no son estadísticamente significativas.

La fiebre se controló en las primeras 48 horas en ocho pacientes del grupo A y en seis del grupo B. En ambos grupos hubo cuatro pacientes con persistencia de este síntoma hasta el quinto día. En el primer grupo, cuatro pacientes persistieron con fiebre hasta el séptimo día, mientras que en el segundo grupo, tres pacientes presentaron fiebre hasta el sexto día. Solo en un caso para cada grupo persistió la fiebre hasta el día 11 de iniciado el tratamiento. No hay diferencia significativa entre los grupos.

No fué posible determinar la depuración de creatinina en todos los pacientes, debido a fallas en la recolección de orina de 24 horas, sin embargo se realizó en 10 pacientes, sin observarse alguna alteración. Esta prueba se realiza para vigilar la función renal durante el tratamiento.

Una paciente que presentó hiperglucemia (180 mg/dl) sin causa justificada, en una segunda determinación los valores fueron normales.

En una paciente se encontró hiponatremia, la cual fué secundaria a deshidratación que se detectó a su ingreso, el déficit fué corregido en forma habitual.

Dos pacientes se retiraron del estudio debido a que fallecieron dentro de las primeras 24 horas del tratamiento; una en cada grupo. Otra fué excluida por que se le había iniciado antibióticos de amplio espectro y se le había colocado un catéter de Leonard.

CUADRO No. 1

EDAD DE PRESENTACION DE NEUTROPENIA Y FIEBRE

SEXO/EDAD	0-2	3-4	5-6	7-10	11-12	13-14	TOTAL
MASCULINO	3	3	0	2	5	0	13
FEMENINO	0	6	6	3	2	3	20

CUADRO No. 2

DIAGNOSTICO DE BASE

DIAGNOSTICO	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA L1	5	3	8
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA L2	7	5	12
LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA M2	3	2	5
LEUCEMIA AGUDA NO LINFOBLASTICA M3	3	4	7
ANEMIA DE FANCONI	1	0	1
T O T A L			33

CUADRO No. 3

DIAGNOSTICO DE INGRESO SEGUN EL SITIO DE INFECCION

DIAGNOSTICO	N
NÓ EVIDENTE	14
SINDROME DIARREICO	7
INFECCION DE VIAS AEREAS SUPERIORES	7
PRESENCIA DE TAPON NASAL	6
INFECCION DE VIAS AEREAS INFERIORES	2
FLEBITIS	3
SALMONELOSIS	1
INFECCION DE VIAS URINARIAS	1
INFECCION DE ORTEJO	1

CUADRO No. 4

PRESENTACION DE LA NEUTROPENIA Y FIEBRE
POSTERIOR A LA QUIMIOTERAPIA

FASE DE TRATAMIENTO	1a. SEMANA	2a. SEMANA
INDUCCION A LA REMISION	8	0
CONSOLIDACION	7	4
SOSTEN	7	4
INTENSIFICACION DE CONSOLIDACION	3	0

D I S C U S I O N

Entre los pacientes estudiados, 18 del grupo A y 15 del grupo B, no se observaron diferencias en cuanto a la respuesta terapéutica, lo que coincide con los reportes de Pizzo y otros investigadores. La mayoría de los pacientes no presentaron un foco infeccioso evidente y los hemocultivos fueron negativos en 28 pacientes, que es más de lo reportado y en relación al estudio previo realizado en nuestro hospital.

El *Staphylococcus coagulasa* (-) se encontró como agente etiológico en los pacientes con infección de vías aéreas superiores.

La colocación de catéteres centrales a permanencia, es un factor de riesgo en los pacientes sometidos a tratamiento oncohematológico, en nuestro hospital se cuenta con poca experiencia y con resultados poco alentadores, por lo que no fue considerado en nuestro estudio. (11)

Las dos pacientes que fueron retiradas del estudio, porque fallecieron dentro de las primeras 24 horas del tratamiento presentaron un deterioro profundo desde su ingreso y no se realizó estudio postmortem.

La valoración de los efectos tóxicos de los aminoglucósidos no se comprobó en nuestro estudio, ya que solo se hicieron pruebas de función renal en la tercera parte de los casos.

C O N C L U S I O N E S

1. La monoterapia y la terapia combinada son eficaces, ya que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de estudio, en relación con la duración de la fiebre, la respuesta terapéutica y la evolución clínica.
2. En los pacientes con infección de vías aéreas superiores, se recomienda iniciar con monoterapia, por los buenos resultados obtenidos.
3. La vigilancia clínica constante de los pacientes con neutropenia y fiebre, es vital para determinar cuando se cambia de antibióticos.
4. El esquema corto de cinco días demostró ser de utilidad.
5. Los pacientes presentaron neutropenia y fiebre en cualquier fase de tratamiento quimioterápico, y no como se reporta en otras series en donde de la inducción a la remisión presentan mayor incidencia.

B I B L I O G R A F I A

1. Brown A. Neutropenia, fever and Infection. Am J Med - 1984; 76: 421-428.
2. Elias J. Randomized trial beta lactam regimens in febrile neutropenic cancer patients. Am J Med 1988; 84 581-589.
3. Guy H, Caillot R, Solary H. combination 2a. generation cephalosporin (cefotaxime or ceftazidime) a new quing lone intle treatment febrile episodes in neutropenic diseases (37 cases). Press Med 1987; 16(43): 2172-2175
4. Pizzo P, Commer J. Aproaching controverses in antibac~~terial~~ management cancer patients. Am J Med 1984; 76 436-449.
5. Pizzo P, Hathorn J. A. Randomized trial comparing cef~~ta~~zidime alone with combination antibiotic threapy in cancer patients with fever and neutropenia. New eng J Med 1986; 315 (9): 552-558.
6. Jai H, Stephen C. can abtibacterial therapy be discon tinued in persistently febrile granulocitopenic can CER PATIENTS?. Am J Med 1984; 76: 450-457.
7. López H, Martínez H. Uso empirico de antibioticos de- amplio espectro. 1987; protocolo del servicio.
8. Marie JP, Pico JL. Antibiotic therapy protocol using- cef~~ta~~zidime 3g/day alone or in combination with vanco micyn or amikacin. In febrile episodes neutropenic pa~~ti~~ents. Pres Med 1988; 26:17 (37): 1968-1970
9. Kramer B. Antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. N Engl J Med 1987; 316(317):

10. Young L. Empirical antimicrobial therapy in neutropenic host *N Engl J Med* 1986; 315(9): 580-581.
11. Sculier J, Klastersky J. Significance serum bacterial activity in gram negative bacillary in patients with and without granulocytopenia. *Am J Med* 1984; 76: 429-435.
12. Judith K, James D. Empiric use vancomicine during --- prolonged treatment- inded granulocytopenia. *Am J Med* 1986; 81: 237-242.
13. Paula G, Kennet V. Aztreonan therapy in neutropenic - patients with cancer. *Am J Med* 1986; 81:243-248.
14. The Eortc: Cefotaxime combined with a short or long course, of amikacin empirical therapy gram-negative-bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987; 317(27) : 1692-1698.
15. Pizzo P, Hathorn J. Letter to edition. *N Engl J Med* 1987; 316(7): 411
16. Schaison G, Leverger G, Probalistic treatment with-ceftazidime infections in neutropenic patients. ---- *Press Med* 1988; 26; 17(37): 1988-1990.