

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO.
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

EVALUACION DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPIRICO EN PACIENTES CON
NEUTROPENIA Y FIEBRE.

TESIS

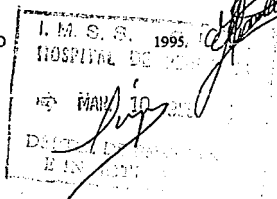
PARA OBTENER EL TITULO
DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA.

PRESENTA:
DRA. LETICIA BELMONT MARTINEZ

TUTOR: DRA. MARIA GUADALUPE MIRANDA NOVALES.

MEXICO, D. F.

FEBRERO





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.

A DIOS, por toda su creación.

A MIS PADRES,
Teresa Martínez Gómez y José del Carmen Belmont Pérez, por su amor, su apoyo y paciencia.

A MIS HERMANOS,
Arturo, Oscar, Verónica y Marco Antonio.

A LA DRA. MARÍA GUADALUPE MIRANDA NOVALES,
por su brillante tutoría, ejemplo y espíritu de trabajo.

A LA DRA. MARIA CRISTINA RODRIGUEZ B y H,
por sus consejos, apoyo y amistad.

A LA NIÑEZ MEXICANA,
único símbolo de mi vocación.

RESUMEN

OBJETIVOS: Evaluar la respuesta a los tratamientos antimicrobianos empíricos (carbenicilina+amikacina y dicloxacilina+amikacina) utilizados en pacientes con fiebre y neutropenia, conocer los microorganismos aislados e identificar los factores de riesgo relacionados a falla terapéutica.

PACIENTES Y METODOS: Estudio prospectivo de julio de 1993 a julio de 1994 en el Hospital de Pediatría, pacientes de 12 meses a 16 años, con cáncer, fiebre y neutropenia. Falla terapéutica se definió a la persistencia de la fiebre y datos clínicos de infección después de 96 h de haber iniciado tratamiento. Respuesta adecuada: la remisión total o parcial de la fiebre y los datos clínicos de infección.

RESULTADOS: Se incluyeron 75 episodios en 62 pacientes. Mediana para la edad 8 años. Enfermedades subyacentes más frecuentes: leucemia linfoblástica aguda (LLA) en 46 (61.3%), leucemia mieloblástica aguda (LMA) en 14 (18.7%), tumores sólidos en 9 (12%). La identificación microbiológica se realizó en 21 casos (28%). predominaron gérmenes Gram-negativos (65%), siguiendo en frecuencia Gram-positivos (30.7%). La fiebre disminuyó en los primeros 5 días en 72% de los casos; 61% de los casos tuvieron respuesta adecuada al tratamiento inicial, la letalidad fue de 10.6% (8/75). Los factores de riesgo para presentar falla terapéutica fueron: diagnóstico de LMA (RR 4.36, IC 2.12- 8.49, $p < 0.001$), focalización de la infección (RR= 6.0, IC 2.28-15.8, $p < 0.001$), identificación microbiológica (RR= 7.15, IC 2.92-17.51, $p < 0.001$) y tener dos o más focos infecciosos durante la hospitalización (RR= 2.89, IC 1.03-8.11, $p=0.03$). **CONCLUSIONES:** La respuesta al tratamiento empírico inicial se observa solamente en 61%, siendo mayor el riesgo para falla terapéutica si el paciente tiene diagnóstico de LMA, se identifica el agente causal del proceso infeccioso y la infección se focaliza en dos o más sitios. **Palabras clave:** Fiebre y neutropenia, falla terapéutica, esquema empírico.

ABSTRACT.

OBJECTIVE: To evaluate the empirical antimicrobial treatments (carbenicillin+amikacin and dicloxacillin+amikacin) in patients with fever and neutropenia, to know the frequency of different microorganisms and to identify the risk factors associated with failure. **PATIENTS AND METHODS:** Prospective study from July 1993 to July 1994 in the Pediatric Hospital, children with cancer, fever and neutropenia. Treatment failure occurred if the patient showed no response after 96 h or worsened while receiving the initial regimen and requiring a change in antibiotic therapy. Response: the resolution of all clinical and laboratory evidence of infection without a change in the assigned antibiotic regimen. **RESULTS:** Seventy-five episodes of fever were evaluated in 62 patients. Median for age was 8 years. Principal underlying diseases were: acute lymphoblastic leukemia (ALL) in 46 (61.3%), acute myeloblastic leukemia (AML) in 14 (18.7%), solid tumors in 9 (12%). The microbiological identification was achieved in 21 patients (28%). More frequent organisms isolated Gram-negatives (65%), and Gram-positives (30.7%). Fever decreased in the first five days of treatment in 72% of the patients. Sixty one percent of the patients responded to initial treatment, the mortality was of 10.6% (8/75). The risk factors for treatment failure were :diagnosis of AML (RR 4.36, CI 2.12- 8.49, $p < 0.001$), focalization of the infection (RR= 6.0, CI 2.28-15.8, $p < 0.001$), microbiological identification (RR= 7.15, CI 2.92-17.51, $p < 0.001$) and having two or more sites of infection during the hospitalization (RR= 2.89, CI 1.03-8.11, $p=0.03$). **CONCLUSIONS:** The response to empirical initial treatment is adequate only in 61% of the patients, the risk factors for treatment failure were diagnosis of ALM, documented microbiological infection and the presence of two or more sites of infection. **Key words:** Fever and neutropenia, treatment failure, empirical treatment.

ANTECEDENTES.

Con los avances en el tratamiento y cambios en el pronóstico de pacientes con padecimientos hemato-oncológicos es necesario profundizar en el estudio sobre las infecciones que se presentan durante los episodios de neutropenia y fiebre. Desde la década de los 70's se han propuesto diversos tratamientos antimicrobianos empíricos, con el fin de reducir la mortalidad y morbilidad relacionada a la infección en pacientes con cáncer, ya que es conocido que entre un 10 a 20% de los pacientes morirán por infección durante el tratamiento de la neoplasia activa (1-2).

Los pacientes con enfermedades hemato-oncológicas frecuentemente cursan con problemas en el sistema inmune, manifestándose principalmente como granulocitopenia (3). La neutropenia como resultado de la enfermedad neoplásica de base y por otro lado como consecuencia del tratamiento con quimioterapia, parece ser el factor aislado más importante en el incremento de la susceptibilidad a las infecciones, aumentando el riesgo cuando la cifra de neutrófilos absolutos disminuye a menos de 100 neutrófilos/mm³ (4,5). Además de la neutropenia existen factores importantes de riesgo para las infecciones, como son: el estadio de la enfermedad, el tipo de tratamiento, presencia de catéteres intravasculares, uso de antibióticos profilácticos y tipo de neoplasia (los niños con leucemia cursan con periodos más prolongados de neutropenia) (6).

Aproximadamente 1 de cada 3 pacientes con algún grado de neutropenia grave desarrolla fiebre y evidencia clínica de infección. Si bien la fiebre puede ser manifestación de cáncer, más comúnmente es secundaria a una infección clínicamente detectable, la aparición de fiebre mayor de 38°C se correlaciona con infección en un 80% de los casos y de estas 70% son bacterianas. La mayoría de las infecciones son causadas por microorganismos aerobios Gram-negativos como *E. coli*, *Klebsiella spp.* y *Pseudomonas aeruginosa*; aunque en los últimos años se han incrementado las infecciones causadas por *Staphylococcus coagulasa- negativa* y *S. aureus* (7,8). La causa principal de infección en los niños

inmunocomprometidos con neoplasias se deriva en un 85% de la flora endógena y la adquirida durante la hospitalización, siendo las focalizaciones más frecuentes a nivel del aparato respiratorio, aparato gastrointestinal y piel (3).

Las infecciones por hongos también se han incrementado en forma considerable y entre los agentes etiológicos figuran *Candida albicans*, *Aspergillus* y *Mucor* (9-11).

Habitualmente cuando un paciente con cáncer cursa con fiebre y neutropenia grave es candidato a recibir tratamiento antibiótico contra las bacterias más frecuentemente aisladas en este grupo de pacientes. El esquema de antibióticos empleado se decide empíricamente, procurando que tenga un amplio espectro. El esquema empírico depende de los estudios realizados en cada centro y de los patrones de sensibilidad. En general los esquemas incluyen cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos y carboxipenicilinas (12-18). En los estudios que evalúan diferentes esquemas terapéuticos, la eficacia va del 70 al 100%, la cual disminuye al 40% cuando se logra documentar la infección microbiológicamente (19-29).

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional en 1980 se decidió el uso de carbenicilina-amikacina para pacientes con neutropenia y fiebre con el fin de dar cobertura a los gérmenes más frecuentemente aislados en esa unidad (enterobacterias y *Pseudomonas spp.*) y dicloxacilina-amikacina en casos en que se sospechara que la puerta de entrada de la infección fuera la piel (flebitis, celulitis, abscesos, catéteres). Sin embargo no ha sido evaluada su eficacia en esta población. Actualmente el esquema carbenicilina-amikacina se emplea con poca frecuencia en otros lugares, pero se ha reportado que su eficacia es del 30% (30).

Se considera necesario realizar periódicamente una evaluación de los esquemas utilizados, así como conocer la frecuencia de los gérmenes aislados y el patrón de sensibilidad a los antimicrobianos que se están empleando con el fin de incrementar el porcentaje de respuestas a los esquemas utilizados e influir por tanto en la mortalidad.

OBJETIVOS.

I. General: Evaluar la respuesta a los esquemas de tratamiento antimicrobiano empírico en pacientes pediátricos con fiebre y neutropenia.

II. Específicos:

- a) Conocer el porcentaje de pacientes en los que se documenta el agente etiológico.
- b) Conocer los microorganismos más frecuentemente aislados en pacientes con fiebre y neutropenia.
- c) Identificar factores de riesgo relacionados a falla terapéutica.

MATERIAL Y METODOS.

El estudio fue aprobado por el Comité de Enseñanza e Investigación del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se realizó un estudio observacional, prolectivo, longitudinal y prospectivo en el que se incluyeron pacientes que ingresaron al Hospital, de julio de 1993 a julio de 1994, con edad de 12 meses a 16 años, con enfermedades hemato-oncológicas, fiebre y neutropenia, candidatas a recibir tratamiento empírico con carbenicilina-amikacina o con dicloxacilina-amikacina. Se consideró fiebre al registro de la temperatura corporal mayor de 38.3 °C en tres ocasiones en un periodo de 24 h o mayor de 39 °C en una ocasión; neutropenia moderada a la cuenta de neutrófilos absolutos menor de 500/mm³ y neutropenia severa a una cifra por debajo de 100/mm³. Se excluyeron a los pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano 3 días previos al inicio del tratamiento empírico y se eliminaron aquellos pacientes con información incompleta para llevar a cabo el análisis. De cada paciente se registró edad, sexo, días de estancia, fecha de inicio de fiebre, motivo de hospitalización, estado nutricional y signos y síntomas a su ingreso. A todos los pacientes se les tomaron por lo menos dos hemocultivos periféricos (y uno a través del catéter en presencia del mismo), cultivos de acuerdo a los datos clínicos de infección

(orina, expectoración, punción-aspiración de piel y abscesos, etc.) previo al inicio del tratamiento antimicrobiano, biometría hemática completa con diferencial y química sanguínea. Los hemocultivos fueron procesados de acuerdo a estándares establecidos internacionalmente por la Asociación Americana de Microbiología, a las bacterias identificadas se les realizó susceptibilidad a antimicrobianos por el método de dilución seriada en placa.

Diariamente fueron evaluados registrando signos vitales y cualquier cambio en los signos y síntomas de infección que presentaron al inicio del estudio.

Los pacientes recibieron carbenicilina a dosis de 400mg/kg/día en 6 dosis al día y amikacina 21 mg/kg/día en tres dosis al día, o dictoxacilina a 200 mg/kg/día en cuatro dosis, en caso de un foco infeccioso a nivel de piel (celulitis, abscesos de partes blandas, flebitis) o sospecha de infección relacionada a catéter, más amikacina a la misma dosis. Los antibióticos fueron administrados en infusión de 20 a 30 min.

Los pacientes para ser evaluados debían recibir por lo menos 72 h de tratamiento antimicrobiano. La respuesta clínica fue evaluada por el médico Infectólogo tratante en base a la fiebre, signos, síntomas, radiografías y exámenes de laboratorio. Se consideró como una respuesta adecuada si la evidencia clínica y por laboratorio y gabinete de la infección se había resuelto y se mantenía por lo menos hasta 3 días posteriores a la suspensión del tratamiento. Se consideró falla terapéutica si después de 96 h de tratamiento antimicrobiano el paciente persistía con los signos y síntomas de infección a su ingreso y había que modificar el tratamiento, o si el paciente fallecía durante el tratamiento a consecuencia de la infección (20,21).

Los episodios fueron clasificados como infección clínicamente documentada a la manifestada por signos y síntomas clínicos sin identificación microbiológica del agente causal; infección microbiológicamente documentada con o sin bacteremia, cuando mediante cultivos, técnicas de detección de antígeno o anticuerpos se logró la identificación del agente causal. Para bacteremia por *Staphylococcus coagulasa-*

negativa debían existir por lo menos dos hemocultivos positivos. Se consideró sobreinfección si al paciente se le aislaba un germen diferente al identificado inicialmente en los primeros 5 días posteriores al inicio del tratamiento (22).

El tamaño de la muestra fue calculado con el programa EPI-INFO versión 5.0 de acuerdo al número de pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia que son atendidos en el Hospital en el periodo de un año, con una respuesta esperada del 60%, siendo el tamaño mínimo de muestra de 50 pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se realizó análisis univariado con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo al tipo de distribución de cada una de las variables. Para medir la fuerza de la asociación se determinó riesgo relativo (RR) con cálculo de intervalo de confianza al 95% (IC) y χ^2 de Mantel-Haenszel para la significancia estadística. Para la comparación de proporciones entre grupos se utilizó χ^2 .

Se tomó como nivel de significancia estadística p menor de 0.05

RESULTADOS.

Durante el periodo de estudio se incluyeron un total de 75 episodios en 62 pacientes. La mediana para la edad fue de 8 años (intervalo 1-16 años), 30 pacientes (48.3%) fueron de sexo masculino y 32 (51.6%) del sexo femenino. La estancia hospitalaria tuvo una mediana de 12 días (intervalo de 2-76 días). Las enfermedades subyacentes fueron leucemia linfoblástica aguda (LLA) en 46 episodios (61.3%), leucemia mieloblástica aguda (LMA) en 14 (18.7%), tumores sólidos en 9 (12%), Enfermedad de Hodgkin en 2 (2.7%), anemia aplásica en 1 (2.7%), Linfoma no Hodgkin en 1 e Histiocitosis en 1 (1.3% cada uno) (tabla 1). Cuarenta y nueve pacientes (65.3%) eran eutróficos, 12 tenían desnutrición leve (16%), 6 desnutrición moderada (8%), 4 desnutrición grave (5.3%) y 4 eran obesos (5.3%).

En 43 (57.4%) episodios la fiebre había aparecido entre 24 y 48 h previas al inicio del tratamiento, y en 26 (34.6%) de 3 a 8 días antes. El tratamiento inicial a base de carbenicilina-amikacina fue administrado en 65 episodios (86.7%), y con dicloxacilina-amikacina en 10 (13.3%). La duración del tratamiento fue en promedio de 7.5 días, mediana de 7 días.

La cifra de neutrófilos absolutos fue menor a $100/\text{mm}^3$ al ingreso en 35 casos (46%), entre 101-200 en 14 (18.4%) y de 201-500 en 26 (34.6%) (tabla 2).

La fiebre disminuyó entre el 4° y 5° día en 72%, al 8° día en 89.3% de los pacientes y antes del 14° día en 96% (tabla 3). La mediana fue de 5 días.

Los sitios de focalización de la infección en orden de frecuencia fueron: bacteremia en 15, gastroenteritis en 10, bronconeumonía en 8, abscesos de partes blandas en 8, flebitis en 8, otitis media aguda en 4, sinusitis en 2, meningoccefalitis en 2, colon neutropénico en 2, infección de vías urinarias en 2, artritis séptica en 2, apendicitis en 1 (tabla 4). Treinta y tres casos solamente tuvieron un foco

infeccioso, 7 casos dos focos y 3 casos tres focos. De las 15 bacteremias documentadas cuatro se relacionaron a la presencia de un catéter venoso central.

La infección se documentó clínicamente en 54 (72%) episodios y la identificación microbiológica se obtuvo en 21 casos (28%), el agente etiológico fue identificado a través de cultivo en 20 casos (26.6%) y en un paciente mediante estudio histopatológico de biopsia pulmonar. (Infección por Citomegalovirus y *Aspergillus*). En 15 casos se identificó un solo germen, en 5 casos dos y en un caso, tres. De los 26 gérmenes aerobios aislados mediante cultivo predominaron los Gram-negativos (17/26), siguiendo en frecuencia los Gram-positivos (8/26) y solamente en un caso se aisló *Candida albicans* (tabla 5). Los gérmenes fueron aislados de hemocultivos en 16/75 casos (21.3%), cultivo por punción-aspiración en 6/75 (8%), cultivo de líquido cefalorraquídeo en 2, un urocultivo y un cultivo de líquido sinovial.

En forma global, se encontró respuesta adecuada al tratamiento inicial en 61% de los episodios (carbencilina-amikacina en un 56% y dicloxacilina-amikacina en 66%). La letalidad fue de 12.3% (8/65) en los casos que recibieron el primer esquema, entre los casos que recibieron dicloxacilina-amikacina no hubo defunciones. Únicamente se realizó autopsia en 2 pacientes: en uno de ellos la causa de la muerte se debió a extensión de la enfermedad subyacente y en otro debido a una infección micótica (Histoplasmosis diseminada), en los seis pacientes restantes se consideró que la causa de la muerte había sido debido a infección en cuatro y en dos a hemorragia e infección.

La cifra de neutrófilos absolutos en relación al momento de la disminución de la fiebre en aquellos casos (42) que tuvieron respuesta adecuada al tratamiento fue de menos de $100/\text{mm}^3$ en 17 casos (40%), de $101-500/\text{mm}^3$ en 15 (35.7%) y mayor de $500/\text{mm}^3$ en 10 (23.8%). En los casos (33) con falla terapéutica 8 (24.2%) tenían menos de 100 neutrófilos/ mm^3 , 6 (18%) de 101 a $500/\text{mm}^3$ y 19

más de $500/\text{mm}^3$ (57.5%) (tabla 6). La diferencia entre los casos de pacientes que tenían menos de 500 neutrófilos/ mm^3 , con y sin falla terapéutica (75% vs 42%) fue estadísticamente significativa ($p=0.002$).

En 33/75 (44%) episodios se realizó cambio del esquema empírico inicial; en 21 de los 33 casos (63.6%) se tenía identificación microbiológica y en 17/21 se administró el tratamiento específico (de acuerdo al perfil de susceptibilidad antimicrobiana), en 12 de estos 17 hubo falla terapéutica y requirieron de un tercer esquema antimicrobiano, la letalidad en este grupo fue de 23.8% (5/21). En los cuatro casos restantes había respuesta adecuada al tratamiento inicial y no se efectuaron cambios. Doce de los pacientes (12/33) que requirieron cambio del esquema antibiótico inicial no tenían germen identificado, en 6 se realizó cambio del esquema inicial por desarrollar flebitis o abscesos de partes blandas durante el tratamiento, en 2 se agregó Anfotericina B por persistencia de la fiebre, en 2 se dió tratamiento específico para otitis y sinusitis, en 2 se utilizó un segundo esquema empírico (vancomicina+ceftazidima+Anfotericina B y vancomicina+ceftazidima respectivamente) un paciente de este grupo falleció. Considerando únicamente el grupo en el que se realizaron modificaciones del esquema empírico inicial la letalidad fue de 18.1% (6/33 casos).

Dentro de los factores de riesgo asociados con falla terapéutica se encontraron como datos significativos el tener diagnóstico de LMA (RR 4.36, IC 2.12- 8.49, $p < 0.001$), focalización de la infección (RR= 6.0, IC 2.28-15.8, $p < 0.001$), identificación microbiológica (RR= 7.15, IC 2.92-17.51, $p < 0.001$) y tener dos o más focos infecciosos durante la hospitalización (RR= 2.89, IC 1.03-8.11, $p = 0.03$) (tabla 7).

Cuando se analizaron los mismos factores de riesgo separando los pacientes en dos grupos (con y sin identificación microbiológica) se encontró que para aquellos que no tenían etiología del proceso infeccioso el tener más de 100 neutrófilos/ mm^3 al inicio del tratamiento disminuyó el riesgo para falla terapéutica (RR = 0.28, IC=0.14-0.55, $p= 0.0000142$)

DISCUSION.

Los esquemas antimicrobianos empíricos utilizados en el tratamiento de los pacientes con fiebre y neutropenia deben ser evaluados periódicamente para tratar de encontrar el esquema que ofrezca la mayor cobertura contra los gérmenes más frecuentemente aislados en estos pacientes, que permita una elevada eficacia clínica, con menos efectos colaterales; dentro de éstas evaluaciones se busca además identificar los factores de riesgo en el huésped y las características del agente que puedan influir en la respuesta al tratamiento.

Los avances en la terapéutica de enfermedades hematológicas ha favorecido que el número de episodios de neutropenia y fiebre a los que se enfrenta el pediatra en pacientes hospitalizados sea mayor. En diversos estudios en niños, la enfermedad subyacente más frecuente es la leucemia aguda, al igual que lo encontrado en el presente trabajo; proporción que está en relación a su frecuencia en la población pediátrica y a los periodos de neutropenia más prolongados que presentan estos pacientes durante su tratamiento (15,21,28).

Una de las condiciones que ha sido considerada como factor determinante en los casos de falla o presencia de complicaciones al tratamiento antibiótico es la neutropenia severa (2,8,21,22). En esta cohorte el 46% de los pacientes que ingresaron al estudio tenían neutropenia severa, la cual persistió en el 22.6% de los casos (17/75) en presencia de mejoría o curación clínica. Previamente se ha puntualizado por otros autores (29,31) que aún cuando el paciente continúa con neutropenia severa es posible la disminución de la fiebre y la mejoría en los signos y síntomas de infección manifestados al inicio del tratamiento. En los pacientes evaluados en este estudio las cifras de neutrófilos absolutos en el momento

de la disminución de la fiebre fue menor de $500/\text{mm}^3$ en el 75% de los que tuvieron buena respuesta clínica, contrastando con aquellos en los que hubo falla terapéutica en los que sólo el 42% persistieron con neutropenia severa ($p=0.002$). A pesar de que algunos autores han propuesto que el tratamiento antimicrobiano empírico debe mantenerse hasta que se incremente la cifra de neutrófilos por arriba de $500/\text{mm}^3$ (2, 8, 21, 22, 26), estudios recientes han tratado de identificar grupos de bajo riesgo en quienes sea factible suspender el tratamiento antimicrobiano empírico si no se logra confirmar la infección después de 48h de iniciado el tratamiento y el paciente se encuentra afebril, independientemente de la cifra de neutrófilos, con el fin de reducir los costos, la morbilidad asociada al tratamiento y las molestias para el paciente, sin que esto incremente el riesgo de recurrencia de la fiebre (32-35). En el grupo de casos incluidos en éste estudio como se comentó el 75% persistieron con neutropenia severa cuando se demostró mejoría clínica y en ellos a pesar de haber suspendido el tratamiento antibiótico aún en presencia de neutropenia severa no se presentaron recaídas y sólo en un caso se documentó sobreinfección.

El tiempo en que desaparece la fiebre parece ser un indicador de pronóstico. Con los esquemas de antibióticos utilizados se observó que alrededor del 75% de los casos presentaron desaparición de la fiebre dentro de los primeros cinco días de tratamiento y dentro de este grupo sólo se presentó un fallecimiento; un 20% generalmente responden entre el sexto y octavo día de tratamiento y en un 4% la fiebre persiste por más de dos semanas siendo el grupo en el que se observa una mayor letalidad y frecuencia de complicaciones, en ellos se requiere cambio en el esquema terapéutico o la adición de algún antimicrobiano.

El porcentaje global de respuesta al tratamiento empírico inicial utilizado en el Hospital es más bajo que lo reportado por otros autores (61% vs 70-90%) (20-22, 24-29). Por otra parte aunque de los casos en los que se demostró infección bacteriana por aislamiento del germen la respuesta favorable sólo se logró en

un 43%, los resultados son semejantes a lo descrito en la literatura (22, 25-28); la letalidad en este grupo de casos es mayor comparativamente con aquellos que no tienen germen aislado, a pesar de instalarse el tratamiento específico en el momento de la identificación del microorganismo (31) (18.1% vs 10.6%).

La mayoría de los gérmenes aislados de este tipo de pacientes en nuestro Hospital continúan siendo los Gram-negativos, posiblemente porque aún no se utilizan en forma tan generalizada los catéteres permanentes que ha sido un factor de riesgo identificado en otros estudios relacionado con una mayor frecuencia de infecciones por Gram-positivos (1,5,7,10,12,23). Dentro de estos bacilos Gram-negativos predominaron las enterobacterias y sólo en un caso se aisló *Pseudomonas aeruginosa*. La respuesta a las infecciones por Gram-negativos depende principalmente del tipo de infección, siendo de mal pronóstico aquellas que cursan con neumonía o infección perirrectal (26), en el presente estudio no se encontró que los casos con neumonía tuvieran con mayor frecuencia falla terapéutica. Algunos factores que pueden influir en la respuesta al tratamiento en pacientes con identificación microbiológica son el inicio oportuno de tratamiento y el tipo de esquema utilizado (31), sin embargo en este estudio todos los casos iniciaron el tratamiento en forma oportuna (menos de 48 h del inicio de la fiebre), en todos se incluyó un aminoglucósido y en la mayoría se cambió al antimicrobiano de elección cuando se tuvo el resultado del cultivo. Ya que se ha descrito que la farmacocinética de los aminoglucósidos es diferente en pacientes con enfermedades hemato-oncológicas (36) podría ser conveniente la medición de niveles pico y valle para asegurar concentraciones séricas adecuadas.

De los casos en los que se tuvo identificación de *Staphylococcus spp.*, 3 casos recibían en forma empírica el esquema dicloxacilina-amikacina y en 5 casos se indicó en el momento de la identificación bacteriana, de ellos 5 respondieron adecuadamente y 3 requirieron cambio a vancomicina, ninguno falleció. Por otra parte todos los casos con antecedente de infecciones en piel o presencia de catéteres intravasculares curaron con el esquema empírico de dicloxacilina + amikacina. Ha sido observado en otros estudios que

el retraso en el inicio del tratamiento específico para gérmenes Gram-positivos no se asocia con mayor frecuencia de falla al tratamiento (17,18,21,22). Por todo lo anterior consideramos que este esquema puede continuar prescribiéndose en las condiciones clínicas ya descritas y deberá ser evaluado en forma más estricta al incrementarse el tamaño muestral y poder establecer conclusiones definitivas.

Los factores de riesgo encontrados son similares a los reportados por otros autores (10, 16,17, 21,23,25) reportándose que los casos con identificación microbiológica, con uno o más focos infecciosos, diagnóstico de LMA y focalización de la infección son en los que se puede esperar una tasa de respuesta al tratamiento más baja que en los otros casos. En este grupo en particular es de primordial importancia vigilar estrechamente la presencia de complicaciones (colon neutropénico, sobreinfección) que elevan la morbi-mortalidad, posiblemente sea necesario utilizar esquemas de tratamiento con un mayor espectro y de instalación más temprana (Imipenem-amikacina+anfotericina B) con el fin de reducir la letalidad. Es de llamar la atención que aún analizando por separado aquellos casos que tenían identificación microbiológica la cuenta de neutrófilos absolutos menor a $100/\text{mm}^3$ no fue un factor de riesgo para presentar falla terapéutica, lo cual sugiere que a pesar de que la cifra de neutrófilos ha sido reconocida ampliamente como uno de los factores críticos para el riesgo de infección, no es determinante en la evolución del paciente ni en la respuesta al tratamiento. En los últimos años se ha iniciado el empleo de factor estimulante de granulocitos en pacientes durante el tratamiento con quimioterapia, para disminuir la duración y la severidad de la neutropenia, sin embargo existen pocos estudios en los que se evalúe este factor como coadyuvante en el momento en que el paciente está infectado (38).

CONCLUSIONES.

Los esquemas de tratamiento empírico utilizados en el Hospital de Pediatría en niños con fiebre y neutropenia tienen una eficacia del 60%, los gérmenes identificados con mayor frecuencia en este grupo fueron los Gram-negativos. Los factores de riesgo asociados a falla terapéutica fueron: tener diagnóstico de LMA, infección microbiológicamente documentada, focalización de la infección y presencia de dos o más focos infecciosos. En los pacientes con dichos factores de riesgo es de primordial importancia vigilar la presencia de complicaciones y modificar en forma más temprana el tratamiento incluyendo antimicrobianos de espectro más amplio.

En resumen este estudio permite tener una información basal de los esquemas antibióticos utilizados en el Hospital y conducir a la realización de ensayos clínicos controlados incluyendo otros esquemas que permitan en un futuro ofrecer al mejor esquema empírico en los pacientes con neutropenia y fiebre.

TABLA No. 4. LOCALIZACIÓN DE LA INFECCIÓN.

Localización.	Frecuencia.	Porcentaje (%)
Bacteremia.	15	23.4
Gastroenteritis	10	15.6
Bronconeumonía	8	12.5
Absceso de partes blandas.	8	12.5
Flebitis	8	12.5
Otitis media.	4	6.25
Sinusitis.	2	3.1
Meningoencefalitis.	2	3.1
Colon neutropénico.	2	3.1
Infección de vías urinarias	2	3.1
Artritis séptica	2	3.1
Apendicitis	1	1.5
TOTAL	64	100

TABLA No. 1. ENFERMEDAD SUBYACENTE.

Enfermedad subyacente	Frecuencia	Porcentaje (%)
Leucemia linfoblástica aguda.	46	61.3
Leucemia micloblástica aguda.	14	18.7
Tumor sólido.	9	12.0
Enfermedad de Hodgkin.	2	2.7
Anemia aplásica.	2	2.7
Linfoma No Hodgkin.	1	1.3
Histiocitosis.	1	1.3
Total	75	100.0

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

TABLA No.2 NEUTROFILOS ABSOLUTOS AL INICIO DE TRATAMIENTO.

NA al inicio del Tx.	Frecuencia.	Porcentaje. (%)
< 100 mm ³	35	46.0
< 200 mm ³	14	18.4
< 500 mm ³	26	34.6

TABLA 3**MOMENTO DE DISMINUCIÓN DE LA FIEBRE POSTERIOR AL INICIO DEL TRATAMIENTO.**

Días	Frecuencia (acumulada)	Porcentaje acumulado (%)
< 5o. día.	54	72.0
< 8o. día.	67	89.3
< 14o. día.	72	96.0

TABLA No. 5 GERMENES AISLADOS.

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
<i>S. coagulasa- negativa</i>	7	26.9
<i>Escherichia coli</i>	6	23
<i>Klebsiella pneumoniae.</i>	3	11.5
<i>Klebsiella ozaenae</i>	3	11.5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1	3.8
<i>Enterobacter agglomerans</i>	1	3.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3.8
<i>Salmonella enteritidis</i>	1	3.8
<i>Arizona hinshawii</i>	1	3.8
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3.8
<i>Candida albicans</i>	1	3.8
Total.	26	100

TABLA No. 6. CIFRA DE NEUTROFILOS AL MOMENTO DE DISMINUCION DE LA FIEBRE.

	Cifra de neutrófilos absolutos por mm ³ < 100	101-500	> 500
Pacientes sin falla terapéutica (42)	17 (40%)	15 (35.7%)	10 (25.8%)
Pacientes con falla terapéutica (33)	8 (24.2%)	6 (18%)	19 (57.5%)

TABLA 7. FACTORES DE RIESGO PARA FALLA TERAPEUTICA.

CARACTERISTICA	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA	p*
Tener diagnóstico de LMA	4.36	2.12-8.49	0.00009
Tener diagnóstico de tumor sólido	2.60	1.12-6.04	0.70
Focalización de la infección	6.0	2.28-15.8	0.000004
< de 100/mm ³ neutrófilos absolutos al ingreso	1.07	0.85-1.35	0.56
Identificación microbiológica	7.15	2.92-17.51	<0.0001
Fiebre por más de 48h antes del inicio del tratamiento	0.70	0.31-1.58	0.38
Presencia de dos o más focos infecciosos	2.89	1.03-8.11	0.03

* = Mantel-Haenszel.

REFERENCIAS.

1. Pacheco-Rios A, Avila-Figueroa C, Silva-Sosa M, Valencia-Mayoral P, Santos JI. Impacto de las infecciones en la mortalidad de niños con cancer. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1989; 46:767-770.
2. Hathorn JW, Pizzo PH. Infectious complications in the pediatric Cancer Patient. In: Pizzo PA, Poplack. *Principles and practice of Pediatric Oncology*. J.B. Lippincott, Philadelphia. 1989, pp 837-862.
3. Pizzo PA. Infectious complications in the child with cancer. I Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient. *J. Pediatr* 1981;98:341-354.
4. Pizzo PA. Granulocytopenia and cancer therapy. Past problems, currents solutions, future challenges. *Cancer* 1984;54:2469-2661.
5. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J. Pediatr* 1991;119:879-694.
6. Hughes WT, Townsed TR. Nosocomial infections in immunocompromised children. *Am J Med* 1981;70:412-416.
7. Armstrong D. Empiric therapy for the immunocompromised host. *Rev Infect Dis* 1991;13:S763-769.
8. Brown AE. Neutropenia, fever and infection. *Am J Med* 1984; 76:421-428.
9. Wingard JR, Vaughan WP, Braine HG, Merz WG, Saral R. Prevention of fungal sepsis in patients with prolonged neutropenia: a randomized, double blind, placebo-controlled trial of intravenous miconazole. *Am J Med* 1987;83:1103-1109.
10. Perfect JR, Pickard WW, Hunt DL, Palmer B, Schell WA. The use of amphotericin B in nosocomial fungal infection. *Rev Infect Dis*. 1991;13:474-9.
11. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection. II: Non-bacterial infections. *J Pediatr* 1991; 119:845-857.
12. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD y col. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J infec Dis* 1990; 161: 381-396.
13. Santos JI. Tratamiento empirico de fiebre y neutropenia: racionalización de los esquemas antimicrobianos en el paciente con cáncer. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1989;46:759-760.
14. EORTC. International antimicrobial therapy cooperative group. Empirical antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86:668-672.
15. Katz JA, Mustafa MM. Management of fever in granulocytopenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis* 1993; 12:330-339.

16. Kramer BS, Pizzo PA, Robichaud KJ, Witesbky F, Wesley R. Role of serial microbiologic surveillance and clinical evaluation in the management of cancer patients with fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:561-568.
17. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-1332.
18. Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile cancer patients. *Cancer Investigation* 1988;6:167-184.
19. Report of a Consensus Panel. From the Immunocompromised host society. The design, analysis and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. *J Infect Dis* 1990; 161:397-401.
20. Anaissie EJ, Fainstein V, Bodey GP, Rolston K, Elting L, Kantarjian H y col. Randomized trial of beta-lactam regimens in febrile neutropenic patients. *Am J Med* 1988;84:581-589.
21. Viscoli C, Moroni C, Boni L, Bruzzi P, Comelli A, Dini G, y col. Ceftazidime plus amikacin versus ceftazidime plus vancomycin as empiric therapy in febrile neutropenic children with cancer. *Rev Infect Dis* 1991;13:397-404.
22. Barnes RA, Rogers TR. Response rates to a staged antibiotic regimen in febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1988;22:759-763.
23. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, Lowy J, Escalante C, Manzullo E y col. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993;71:3640-3646.
24. Boughton BJ, Harris RI, Brown RM, Webberley J, Baglin TP, Jackson N, y col. Gentamicin and low dose piperacillin in febrile neutropenic patients. *J Antimicrobiol Chemother* 1989;24:45-51.
25. Winston DJ, Winston G, Bruckner DA, Gale RP, Champlin RE. Controlled trials of double Beta-Lactam Therapy with cefoperazone plus piperacillin in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1988;85:21-29.
26. Rolston I, Berkey P, Bodey GP, Anaissie EJ, Khardori NM, Joshi JA y col. A comparison of imipenem to ceftazidime with or without amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Arch Intern Med.* 1992;152:283-291.
27. Prins JM, Buller HR, Kuijper EJ, Tange RA, Speelman P. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections. *Lancet* 1993;341:335-339
28. Shenep JL, Hughes WT, Reberson RK, Blankenship KR, Baker DK, Meyer WH y col. Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med.* 1988;319:1053-58.
29. Bodey G, Fainstein V, Elting LS. Beta-lactam regimens for the febrile neutropenic patient. *Cancer* 1990;65:9-16.

30. Stuart RK, Braine HG, Lietman PS, Saral R, Fuller DJ. Carbenicillin-trimethoprim/sulfamethoxazole versus carbenicillin-gentamicin as empiric therapy for infection in granulocytopenic patients: a prospective randomized double-blind study. *Am J Med* 1980;68:876-85.
31. Ehni WF, Reller B, Ellison RT. Bacteremia in granulocytopenic patients in a tertiary-care General Hospital. *Rev Infect Dis* 1991;134:613-619.
32. Bodey GP. In patients with neutropenia: old and new treatment modalities. Empirical antibiotic therapy for fever in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1993;17:S378-84.
33. Talcoit JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988;148:2561-2568.
34. Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, Gold SH, Cooper HA, Wells RJ. Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition. *J Pediatr* 1994;124:703-708.
35. Bash RO, Katz JA, Cash JV, Buchanan GR. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994; 74:189-196.
36. Zeitany RG, El Saghir NS, Santhosh-Kumar CR, Sigmon MA. Increased aminoglycoside dosage requirements in hematologic malignancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:702-708.
37. Schaison GS, Decroly FC. Prophylaxis, cost and effectiveness of therapy of infections caused by Gram-positive organisms in neutropenic children. *J Antimicrob Chemother* 1991;27 (suppl B):61-67.
38. Roilides E, Fizzo PA. Perspectives on the use of cytokines in the management of infectious complications of cancer. *C I D* 1993;(suppl 2) 17:S337-340.