

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GOMEZ"

146

EFICACIA DEL ESQUEMA CEFALOTINA MAS AMIKACINA, EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO CON FIEBRE INEXPLICABLE

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DR. CARMEN E. QUIROZ HERNÁNDEZ



ASESORES:

[Signature]
DR. SERGIO GALLEGOS CASTORENA.

DR. ARMANDO MARTÍNEZ AVALOS.

SUBDIRECCION DE
P E N A N Z A

2000



MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE 2000.

286189



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GOMEZ"**

**EFICACIA DEL ESQUEMA CEFALOTINA
MAS AMIKACINA, EN EL PACIENTE
NEUTROPÉNICO CON FIEBRE
INEXPLICABLE**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DRA. CARMEN E. QUIROZ HERNÁNDEZ**

ASESORES:

DR. SERGIO GALLEGOS CASTORENA.

DR. ARMANDO MARTÍNEZ AVALOS.

MÉXICO, D.F.

NOVIEMBRE 2000.

*GRACIAS DIOS POR LOS MARAVILLOSOS PADRES QUE ME
DISTE, LOS ADORO.*

*GRACIAS NEGRITO POR PERMITIR QUE NOS ACERCARAMOS,
TE AMO.*

*GRACIAS URIEL PORQUE A TRAVES DE TI CONOCI EL AMOR,
TE AMO.*

*GRACIAS MONICA POR SER MI AMIGA TODOS ESTOS AÑOS,
TE AMO Y SIEMPRE ESTARAS EN MI CORAZON.*

*GRACIAS AL DR. SERGIO GALLEGOS POR AYDARME A
REALIZAR MI TESIS.*

GRACIAS AL PERSONAL DE ARCHIVO POR SU AYUDA

*DIOS GRACIAS PORQUE SIEMPRE HAZ
ESTADO A MI LADO.*

INDICE

INTRODUCCION	1
FIEBRE	2
NEUTROPENIA	2
TRATAMIENTO EMPIRICO	4
JUSTIFICACION	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
OBJETIVOS	9
HIPOTESIS	10
MATERIAL Y METODOS	10
DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES	11
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	12
RESULTADOS	13
ANALISIS	15
BIBLIOGRAFIA	17

INTRODUCCIÓN.

Estadísticas sobre tumores en México señalan una tasa de mortalidad por cáncer de 46.8 en los años 1980 a 1995 con base a las proyecciones de población elaboradas por el Centro de Estudios de Población y salud hasta 1989 y del Consejo Nacional de Población de 1990-1995, de acuerdo a la edad, en el infante la tasa es de 2.9, en el pre-escolar del 5.3 y en el escolar de 4.3.(19). Las infecciones en el paciente oncológico son la principal causa de muerte y esto es consecuencia no solo del inmunocompromiso que le produce la enfermedad de base sino también a la provocada por la quimioterapia que induce decremento de las defensas fagocíticas y de la inmunidad celular y humoral, así como también se observa ruptura de las barreras naturales secundario a la misma infiltración neoplásica, o bien por el uso de radiaciones, o la utilización de vías endovenosas periféricas o centrales, entre otras (2,10). También se ha referido a la desnutrición como un factor común en el decremento de la respuesta inmune (3). En algunos estudios se reporta a la infección como causa única de muerte hasta en 32% de los pacientes estudiados (10), y en otros estudios se reporta una mortalidad de 5-10% a pesar del conocimiento del paciente y del enfoque empírico del tratamiento antibiótico (20). De lo anterior la importancia del abordaje de la misma, pues el impacto en la mortalidad del paciente oncológico estribará en la sospecha oportuna de la misma.

FIEBRE

Se dice que la fiebre resulta un indicador útil pues puede ser el primer signos de infección en el paciente inmunocomprometido (18), de hecho la fiebre es la complicación más común de la quimioterapia (14), y una substancial proporción de los episodios febriles son ocasionados por patógenos bacterianos oportunistas y hongos (14), aunque otros autores sugieren que en general más del 80% de las infecciones en los pacientes con cáncer son ocasionadas por microorganismos residentes en la flora del paciente, y que la mitad de estos organismos infecciosos son adquiridos por el paciente durante sus hospitalizaciones (10). Aunque también existen causas de fiebre de origen no infeccioso. Por otro lado la fiebre puede estar suprimida en aquellos pacientes que utilizan anti inflamatorios no esteroideos o acetaminofén como analgesia, o en quienes es utilizado el esteroide para control de anorexia, náuseas, dolor, edema cerebral etc. Finalmente respecto a la fiebre esta se ha definido como una toma única de 38.3 *C. o > o = a 38 *C que dure por lo menos durante 1 hora. (1)

NEUTROPENIA

Existen una serie de factores de riesgo ya establecidos asociados a un mayor riesgo de infección, entre los que se destaca la neutropenia, que se define como una cuenta de neutrófilos menor a 500/mm³ o menor de 1000/mm³ y que se sospeche disminuirá a 500/mm³ (1), esto en base al conocimiento de que el nadir de la neutropenia posterior a quimioterapia ocurre en las primeras dos semanas, o incluso prolongarse más tiempo con fármacos como el busulfan o las nitrosoureas.(2)

La relación entre el grado de neutropenia y el riesgo de infección bacteriana o fúngica es conocida desde hace

aproximadamente tres décadas, en 1966 Gerald Bodey y cols. publicaron la relación cuantitativa entre la cuenta total de neutrófilos y el riesgo de infecciones, encontraron que los pacientes que tenían una cuenta de neutrófilos de 1,000 células por micro litro tenían un riesgo relativamente bajo para infecciones, de 500-1000 células por micro litro leve, de 100-500 células progresivamente mayor, y el riesgo era especialmente importante en aquellos con menos de 100 células por micro litro (21).

Los regímenes de quimioterapia más asociados a neutropenia febril son los relacionados a protocolos de inducción a la remisión de las Leucemias o las quimioterapias utilizadas para los pacientes prospectos de trasplante de médula ósea (2). De hecho se estima que un tercio de los niños con una cuenta de neutrófilos menor 500mm³ desarrollará fiebre, y de estos un 20-25% tendrá bacteremias, y de un 15-20% infección local no bacteriana y del 40-60% fiebre de origen desconocido (9).

También se ha asociado la respuesta al tratamiento empírico con el tiempo de duración de la neutropenia, Rubin et al demostró que los pacientes que se recuperaban de la neutropenia en los primeros 7 días respondía en un 95% y aquellos con más de 14 días de neutropenia, solo 32% respondían al tratamiento y un 30% de estos tenían recurrencia de la fiebre(22).

Otros factores de riesgo que se han señalado para el desarrollo a mediano plazo de Infección en el paciente con neutropenia y fiebre son (3 y 11):

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 1. Neutropenia | <100células por micro litro y neutropenia prolongada>7días. |
| 2. Ausencia de recuperación medular | disminución celular o ausencia de monocitos |

- | | |
|--|--|
| 3. Identificación de foco infeccioso | |
| 4. Mucositis | causada por quimioterapia o por herpes simple o de otra etiología |
| 5. Signos de sepsis o SRIS | hipotensión, somnolencia, dificultad respiratoria etc. |
| 6. Ruptura de barrera naturales | causada por catéteres, biopsia de médula ósea, punción lumbar, cirugía, trauma, etc. |
| 7. Colonización desfavorable | por <i>Ps. aeruginosa</i> o <i>candida tropicalis</i> |
| 8. Tipo de cáncer desfavorable | por ejemplo LMA o LLA de células T |
| 9. Fase de cáncer | Activo, recaída, remisión |
| 10. Intensidad de la terapia trasplante de médula ósea | Pacientes proyecto de |
| 11. Estado nutricional | |

TRATAMIENTO EMPIRICO

Aunque neutropenia y fiebre son conceptos clínicos su utilidad estriba en la definición de una ruta de tratamiento antimicrobiano⁽¹⁸⁾. Se ha definido a la terapia empírica como una intervención temprana con antibióticos de amplio espectro antes de tenerse el diagnóstico microbiológico (2), por lo tanto el esquema empleado debe contemplar los posibles agentes infecciosos implicados (16,18).

En 1978, la Organización Europea para la Investigación en el Tratamiento del Cáncer (EORTC) propuso la utilización de cefalosporinas de primera generación que proveían de

- | | |
|--|--|
| 3. Identificación de foco infeccioso | |
| 4. Mucositis | causada por quimioterapia o por herpes simple o de otra etiología |
| 5. Signos de sepsis o SRIS | hipotensión, somnolencia, dificultad respiratoria etc. |
| 6. Ruptura de barrera naturales | causada por catéteres, biopsia de médula ósea, punción lumbar, cirugía, trauma, etc. |
| 7. Colonización desfavorable | por <i>Ps. aeruginosa</i> o <i>candida tropicalis</i> |
| 8. Tipo de cáncer desfavorable | por ejemplo LMA o LLA de células T |
| 9. Fase de cáncer | Activo, recaída, remisión |
| 10. Intensidad de la terapia trasplante de médula ósea | Pacientes proyecto de |
| 11. Estado nutricional | |

TRATAMIENTO EMPIRICO

Aunque neutropenia y fiebre son conceptos clínicos su utilidad estriba en la definición de una ruta de tratamiento antimicrobiano⁽¹⁸⁾. Se ha definido a la terapia empírica como una intervención temprana con antibióticos de amplio espectro antes de tenerse el diagnóstico microbiológico (2), por lo tanto el esquema empleado debe contemplar los posibles agentes infecciosos implicados (16,18).

En 1978, la Organización Europea para la Investigación en el Tratamiento del Cáncer (EORTC) propuso la utilización de cefalosporinas de primera generación que proveían de

cobertura contra bacterias entéricas y gram positivas, más un aminoglucósido para la cobertura de bacterias gram negativas⁽¹²⁾, y a partir de 1980 la utilización de cefalosporinas de tercera generación, especialmente se incremento el uso de Ceftazidima sola o en combinación con un aminoglucósido, para 1985 se observó un cambio en los agentes infectantes, existiendo un predominio de gram positivos y de bacterias gram negativas con resistencia antimicrobiana, entonces aumento el uso de agentes como la ceftriaxona, aztreonam, carbapenems⁽¹⁵⁾.

Para 1997, la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), propone una guía para el manejo del paciente con neutropenia y fiebre, destacan el manejo inicial del paciente neutropénico febril pues esta basado en la utilización de una cefalosporina antipseudomónica como monoterapia o en combinación con un aminoglucósido, además de que considera la utilización de vancomicina en casos de mucositis severa, cuando hay utilización de profilaxis con quinolonas, en colonización con *S. aureus* penicilino resistente, *S. pneumoniae*, o infección obvia relacionada a catéter o hipotensión (1). De hecho se sabe que los pacientes con bacteremias por *Pseudomonas* que no reciben una terapia adecuada se calcula que el 15% morirá en las primeras 12hrs, 57% en las siguientes 24hrs y 70% a las 48hrs de iniciada la bacteremia (6).

De los estudios realizados sobre esquemas empíricos propuestos se ha estudiado y comparado la eficacia de los propuestos, a continuación señalo algunos significativos entre una gran cantidad de ellos:

Estudio realizado en 1986 en donde se comparo el tratamiento con monoterapia a base de Ceftazidima, vs combinación de esquema con cefalotina, gentamicina más carbenicilina, se estudiaron en 38 meses, 612 episodios de fiebre y neutropenia, ocurridos en 318 pacientes, del total de episodios se dividieron en los dos grupos: a) 282 que

recibieron monoterapia y b) 268 con combinación de antibióticos, de estos 76% y 67% respectivamente cursaban con fiebre de origen inexplicable y en el restante se tenía foco demostrable, al evaluar la evolución de la fiebre se tuvieron los siguientes resultados; de los pacientes con fiebre de origen inexplicable del grupo a. 60% se encontraba afebril a las 72hr, 93% de los cuales había tenido éxito sin cambio de antibiótico, un 7% fue exitoso al cambio de antibiótico, y falla al tratamiento 1%, de los del grupo b se tiene que 62% estaba afebril a las 72hrs, de los cuales 97% fue exitoso sin modificación y 3% al modifica los antibióticos y 3% v al agregar nuevo antibiótico. (23)

Estudio doble ciego realizado en St Jude's Children Research Hospital dos esquemas antimicrobianos compuestos por ticarcilina, vancomicina más amikacina vs ticarcilina clavulanato más amikacina, encontrando en dicho estudio que 15% de los episodios tratados del primer grupo presentaron fracaso al tratamiento comparado con 38% del segundo grupo esto equivale a una $p= 0.010$ (25)

La EORTC y el Instituto Nacional de cáncer de Canadá publicaron en 1991 un estudio randomizado y aleatorizado donde se compraro la eficacia de dos esquemas antimicrobianos el primero por ceftazidima y amikacina y el segundo por ceftazidima, vancomicina más amikacina obtuvieron que de los pacientes con bacteria gram negativa que recibieron el esquema con vancomicina el éxito fue de 73% comparado con 63% de los que recibieron el otro esquema, y en aquellos a quienes se les aisló bacteria gram positiva el éxito fue de 72% para los que recibieron vanciomicina contra 42% para los que no la recibieron. Concluyendo en este estudio como en otros la importancia de iniciar el esquema empírico con vancomicina, (26, 27)

La EORTC en 1987 publico un estudio multicéntrico donde se compararon tres grupos, en el primero recibía un beta lactámico como la azlocilina más amikacina, en el segundo ceftazidima más un ciclo corto de amikacina (3 días) y el tercer grupo en donde recibieron ceftazidima más un curso largo de amikacina (9 días), en el grupo 1 se tuvo un éxito al tratamiento de 40% y 60% de falla al mismo, en el segundo de 48% de éxito y 52% de falla y en el tercer grupo un éxito de 81% con una falla de 19%, siendo la causa más común de falla en los tres grupos la persistencia de fiebre, los valores de P comparando los grupos fue de grupo 1er grupo vs 2do grupo $p= 0.64$; 1er grupo vs 3er grupo $p=<0.001$, y 2do grupo vs 3er grupo de $p=<0.001$.(24)

La introducción de nuevos antibióticos como cefepime y cefpirome que son cefalosporinas de cuarta generación, o de los carbapenems como el meropenem o imipenem abren nuevas expectativas de monoterapia, pues rompen el inconveniente de las cefalosporinas de tercera generación empleadas comúnmente como la ceftazidima cuyo espectro antimicrobiano esta reducido a gram negativos y específicamente a pseudomonas aureginosa, y además permiten una adecuada cobertura de bacterias gram positivas y negativas, así como de bacterias anaerobias, aunque los resultados no representan la ventajas expuestas, por ejemplo en un estudio se observó que el éxito del uso de meropen como monoterapia fue de 56% comparado con el 55% al usarse ceftazidima . (28,29)

JUSTIFICACION

La causa más frecuente por la que un paciente pediátrico con cáncer entra al servicio de Urgencias son las infecciones, y la importancia de establecer un tratamiento adecuado estriba en la repercusión que tiene sobre la morbilidad y mortalidad. Sabemos que un porcentaje de los pacientes neutropénicos con fiebre inexplicable, en tales casos el tratamiento empírico debe estar encaminado a una adecuada cobertura contra gérmenes gram positivos y negativos. En nuestro Hospital se utiliza el esquema Cefalotina y Amikacina porque parece cumplir con esta cobertura y por que resulta un esquema económico, aunque hay que señalar que fue propuesto en 1978, y que actualmente todos los esquemas tienen como base un beta lactámico antipseudomonas. Por tanto decidimos evaluar la eficacia del esquema Cefalotina y Amikacina que escapa a las propuestas mundiales sobre el manejo empírico del paciente oncológico, que cursa con neutropenia y fiebre inexplicable, pues no hay estudios que lo hagan, y que servirá como propuesta para el desuso o continuación del mismo en nuestra Institución.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia del esquema Cefalotina más amikacina en el tratamiento empírico del paciente oncológico con neutropenia y fiebre inexplicable?

OBJETIVO GENERAL

Establecer que la eficacia del esquema Cefalotina más Amikacina en el paciente oncológico con neutropenia y fiebre inexplicable

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Establecer el numero de episodios de neutropenia y fiebre inexplicable durante el periodo de estudio.
2. Establecer la eficacia del esquema empírico Cefalotina más Amikacina en el paciente neutropenico con fiebre inexplicable
3. Establecer los motivos que propiciaron cambios de tratamiento

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia del esquema Cefalotina más amikacina en el tratamiento empírico del paciente oncológico con neutropenia y fiebre inexplicable?

OBJETIVO GENERAL

Establecer que la eficacia del esquema Cefalotina más Amikacina en el paciente oncológico con neutropenia y fiebre inexplicable

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Establecer el numero de episodios de neutropenia y fiebre inexplicable durante el periodo de estudio.
2. Establecer la eficacia del esquema empírico Cefalotina más Amikacina en el paciente neutropenico con fiebre inexplicable
3. Establecer los motivos que propiciaron cambios de tratamiento

HIPOTESIS GENERAL

Cefalotina más Amikacina no es adecuado como esquema empírico en el paciente oncológico con neutropenia con fiebre inexplicable.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

Transversal y descriptivo.

CRITERIOS DESELECCION

1. Criterios de inclusión:

- Pacientes con padecimientos oncológicos, en tratamiento con quimioterapia
- Episodios registrados de neutropenia y fiebre inexplicable en el periodo de enero a diciembre de 1998.

2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con otro tipo de inmunodeficiencia
- Pacientes que hayan recibido a su ingreso a Urgencias cualquier otro esquema que no sea el evaluado.

LUGAR DE ESTUDIO

Hospital Infantil de México "FEDERICO GOMEZ"

TAMAÑO DE MUESTRA

Todos los episodios registrados de neutropenia y fiebre en pacientes oncológicos, en el periodo de enero a diciembre de 1998

HIPOTESIS GENERAL

Cefalotina más Amikacina no es adecuado como esquema empirico en el paciente oncológico con neutropenia con fiebre inexplicable.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO

Transversal y descriptivo.

CRITERIOS DESELECCION

1. Criterios de inclusión:

- Pacientes con padecimientos oncológicos, en tratamiento con quimioterapia
- Episodios registrados de neutropenia y fiebre inexplicable en el periodo de enero a diciembre de 1998.

2. Criterios de exclusión:

- Pacientes con otro tipo de inmunodeficiencia
- Pacientes que hayan recibido a su ingreso a Urgencias cualquier otro esquema que no sea el evaluado.

LUGAR DE ESTUDIO

Hospital Infantil de México "FEDERICO GOMEZ"

TAMAÑO DE MUESTRA

Todos los episodios registrados de neutropenia y fiebre en pacientes oncológicos, en el periodo de enero a diciembre de 1998

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Fiebre: Toma única de temperatura oral de 38.3°C o de 38°C o mayor que dure por lo menos de 1 hora.

Fiebre Inexplicable: En el paciente neutropénico, esta se define como fiebre que no esta acompañada de evidencia clínica o microbiológica de infección.

Neutropenia: Cuenta de neutrófilos menos de $500/\text{mm}^3$ o menor de $1000/\text{mm}^3$ y que se sospeche disminuirá a $500/\text{mm}^3$ o menos.

Falla al tratamiento: La EORTC definió como falla al tratamiento cuando no había respuesta al tratamiento empírico, que se caracterizaba por la persistencia de la fiebre o el patógeno, y que las condiciones clínicas del paciente no mejoraran en cuyo caso se sugería cambio de antibiótico⁽¹³⁾. La Sociedad de pacientes inmunocomprometidos (I.H.C.) señala como falla al tratamiento en pacientes con fiebre inexplicable cuando hay adición o cambio de algún antimicrobiano debido a la persistencia de fiebre >de 72hrs, o hay muerte por la infección.⁽³⁰⁾

Éxito: En el paciente neutropénico con fiebre inexplicable la I.H.S. consideró éxito cuando hay defervescencia de la sintomatología con el esquema inicial que se evalúa a las 72 hrs. Y cuando hay recuperación del episodio de neutropenia sin modificación del régimen inicial.⁽³⁰⁾

Modificación del esquema: Por nuestra parte, si el esquema inicial es modificado en las primeras 72 hrs debido a identificación se reportará como fracaso pues se considera que no es capaz de cubrir la posibilidad de gérmenes implicados.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se incluirán todos los pacientes registrados en el Archivo del Hospital Infantil de México que hayan cursado con neutropenia y fiebre, y se clasificará a todos aquellos que hayan recibido como esquema empírico Cefalotina y Amikacina. Una vez clasificados se evaluará en base a la definición de eficacia la respuesta al tratamiento.

RECURSOS:

Materiales: Hoja de captura, lapicero, expedientes

Humanos: Coordinador de Tesis y quien la realiza

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	ACTIVIDAD
JUNIO	INFORMACION SOBRE EL TEMA
JULIO	RECOLECCION DE DATOS
AGOSTO	RECOLECCION DE DATOS
OCTUBRE	METER PROTOCOLO DE INVESTIGACION
NOVIEMBRE	ANALISIS DE REULTADOS

RESULTADOS

Se revizaron 77 expedientes, en los que se identificaron 136 episodios de neutropenia y fiebre, de los cuales solo 42 episodios se abordaron como fiebre inexplicable, estos episodios se encontraron en 28 expedientes. En los 42 episodios se utilizó cefalotina y amikacina como esquema empírico. (tabla 1).

Tabla 1. Resultados de la eficacia del esquema empírico cefalotina más amikacina en episodios de neutropenia y fiebre inexplicable pacientes pediátricos con cáncer, en el periodo de enero a diciembre de 1998

# de pacientes:	28 pacientes
#de episodios:	42 episodios
género del # de pacientes:	16 hombres (57.2%)
	12 mujeres (42.8%)
#de con éxito al esquema empírico:	24 episodios (58%)
# de fracasos:	18 episodios (42%)
cambio de esquema empírico <72hrs	11 episodios (61.1%)
aislamiento de germen	1 episodio (5.5%)
persistencia de fiebre	6 episodios (33.3%)

Se encuentran las siguientes características en los grupos estudiados en cuanto a edad:

Edad	total de episodios
Lactante	4(9.5%)
Pre escolares	12(28.5%)
Escolares	21(50%)
Adolescentes	5 (11.9%)

La frecuencia de los cáncer encontrados son:

Tipo de cáncer	total de episodios	fracasos
LLA LI	28 (66.6%)	12(66.6%)
Sarcomas	2 (4.7%)	1(5.5%)
Histiocitosis	3 (7.1%)	1(5.5%)
LANL	5 (11.9%)	1(5.5%)
Tumor germinal	3 (7.1%)	2(11%)
Retinoblastoma	1 (2.3%)	1(5.5%)

En los episodios en los que se determinó fracaso se tuvieron las siguientes características:

# de fracasos	18 episodios
Grado de neutropenia:	
moderada	2 episodios (11.2%)
profunda	16episoidos (88.8%)
Grado de nutrición:	
adecuada	12episodios (66.6%)
desnutrición	6 episodios (33.4%)
Causas de cambio de antibiótico:	
identificación de foco infeccioso	6 episodios (33.4%)
mucositis	3 episodios (16.6%)
Signos de sepsis o SRIS	2 episodios (11%)
Colonización desfavorable (Ps au.)	1 episodio (5.5%)
Ruptura de barrera natural	3 episodios (16.6%)
Persistencia de fiebre	3 episodios (16.6%)

ANÁLISIS DE RESULTADOS.

De los resultados obtenidos tenemos que en el periodo de enero a diciembre de 1998 se registraron 136 episodios de neutropenia y fiebre que fueron motivo de ingreso al servicio de Urgencias del Hospital Infantil de México "Federico Gómez", para ello fueron revisados 77 expedientes, de estos de acuerdo a los criterios de selección solo se analizaron 42 episodios en los que se presentó fiebre inexplicable, que se presentaron en 28 pacientes, teniéndose una relación de 1.5 episodios por paciente.

No hubo diferencia significativa en la relación hombre:mujer pues fue de 1:1.3, y la edad más frecuente fue la etapa escolar que esta relacionada directamente con el tipo de cáncer, en donde se encontró que la Leucemia aguda linfoblástica ocupó el primer lugar (66.6%). De los 42 episodios en 29 de ellos tenían un adecuado estado de nutrición (69%), y en 13% se presentaba algún grado de desnutrición (31%). El grado de neutropenia con el que cursaron los 42 episodios se tiene que un 81% tenía neutropenia profunda y 19% neutropenia moderada

Considerando los factores que se han señalado de riesgo para infección tenemos que la relación del grado de neutropenia con el número de fracasos fue importante, pues se encontró que en 16 de los episodios (88.8%) cursaban con menos de 100 neutrófilos totales, el grado nutricional tuvo una repercusión en la evolución de la infección poco significativa, pues la mayoría de los pacientes tenían un estado nutricional adecuado y solo 6 pacientes se encontraban desnutridos, 5 de los cuales tenía una desnutrición de segundo grado. Por otro lado, hay que señalar que las causas que motivaron el cambio de antibiótico son importantes pues se señalan igualmente como factores de riesgo para el desarrollo de infecciones graves en el paciente neutropénico y entre estas tenemos que 16.6% cursaron con mucositis, con la misma proporción

presentaron ruptura de barrera natural , pues en dos episodios hubo celulitis posterior a la colocación de via endovenosa, y en otro caso al presentar celulitis en el trayecto de catéter, en 11.1% se presentaron datos de respuesta inflamatoria sistémica, en 5.5% colonización desfavorable al aislarse *Pseudomonas aureginosa* de un cultivo de orina a las 48hrs, y en 33.3% había foco infeccioso identificable en las primeras 72 hrs. de evolución que obligaron al cambio por la falta de cobertura a posibles gérmenes implicados, y en 16.6% por persistencia de fiebre. De lo anterior, podemos concluir que se presentó cambio de esquema en 83.3% de los episodios porque el esquema cefalotina más amikacina no cumple con una cobertura ideal para todos los gram positivos y negativos, especialmente anaerobios y específicamente contra *Pseudomonas*, en este punto se pone el riesgo al paciente, pues sabemos que pueden desarrollar un estado de choque en pocas horas, debido a que se encuentran infectados y con una grave granulocitopenia, esto es significativo porque el fracaso al tratamiento empírico encontrado es del 42.8% es decir de 18 episodios de 42 totales.

Por lo anterior debemos considerar un esquema inicial que en su cobertura englobe la mayoría de los gérmenes que podrían estar implicados en cualquier tipo de infección, considerando que en un 83% de los episodios existe, aunado a la neutropenia, algún otro factor de riesgo para infección grave, dentro de las posibilidades están esquemas con cefalosporinas de cuarta generación o bien carbapenems más un aminoglucósido.

BIBLIOGRAFIA

1. Hughes WT, Donald AC, Bodey GP, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial in neutrooenic patients with unexplained fever . *Clinical Infecious Diseases* 1997;25:551-73.
2. Young SD, Feld R. Fiebre asociada a neutropenia inducida por quimioterapia: revisión de las actualidades terapéuticas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 1999; 19(2):90-100
3. Patrick CC; Shenep JL. Outpatient management of the febrile neutropenic child with cancer. *Advances in Pediatrics Infectious Diseases*, vol. 14 1999.
4. Jones, GR, Konsler GK, Roase P, et al. 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. *The Journals of Pediatrics*, may 1994.
5. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A., et al, The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *The Journal of Pediatrics* Nov 1991 vol. 119, no. 5.
6. Bodey GP. Empirical antibiotic therapy for fever in neutropenic patients. *Clinical Infectious Disease* 1993; 17 (suppl. 2):S378-84.
7. Pizzo, PA. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *The New England Journal of Medicine*, may 6, 1993, vol. 328, no.18.
8. Gold HS, Moellering RC, Antimicrobial- drug resistance. *The New England Journal of Medicine*, nov. 7, 1996 vol. 335, no. 19.
9. Jackson MA, Swanson DS. Infectious complications in the neutropenic patient. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, vol. 11, no. 2 (april) 2000:pp 90-96

10. Hernández HD, Ramirez CG, Ornelas BL, et al., Frecuencia y características asociadas a las infecciones en defunciones de pacientes pediátricos con cáncer. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología* 1997; 17(4):121-127
11. Shenep JL. Outpatient management of the neutropenic child with unexplained fever. *Seminars in Pediatric Infectious Disease* vol. 11, no. 2 (april) 2000: pp 105-112.
12. Ramphal, R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative?. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29:508-14
13. Feld, R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29:503-7
14. Rolston KV. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29:515-21
15. Jones RN. Contemporary antimicrobial susceptibility patterns of bacterial pathogens commonly associated with febrile patients with neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29: 495-502
16. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clinical Infectious Diseases* 1999; 29: 490-4
17. Hughes WT, Armstrong DC, Bodey PD, et al., Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *The Journal Infectious Diseases* 1990; 161:381-396.
18. Tice AD. Outpatient parenteral antibiotic therapy for fever and neutropenia. *Infectious Disease Clinics of North America* , vol. 12, no. 4, December 1998.
19. Dirección General de Estadística e Informática de la SS. Estadística sobre tumores malignos en México.

- Salud Pública de México, vol. 39, no.4, julio-agosto de 1997.
20. Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia. Evolution of current therapeutic approaches. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24 (suppl. 2): S256-65
 21. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Annals Internal of Medicine* 64; 328-340, 1966
 22. Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Investigation* 6:167-184, 1988
 23. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *The New England Journal of Medicine* aug 28, 1986, vol. 315, no.9.
 24. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *The New England Journal of Medicine*. Dec 31, 1987 vol. 317, no. 27
 25. Shenep JL, Hughes WT, Roberson PK. et al. Vancomycin, ticarcillin and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *The New England Journal of Medicine*, oct 20, 1988; 319: 1053-8.
 26. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *Journal Infectious Diseases* 1991; 163: 951-8.

27. Ramphal R, Bolger M, Oblon DJ, et al. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: a randomized prospective study. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*. 1992; 36:1062-7.
28. Cometta A, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrobial Agents Chemotherapy* 1996, 40; 1108-15.
29. Cometta A. Equivalent efficacies of meropenem and ceftazidime as empirical monotherapy of febrile neutropenic patients. *Journal Antimicrobial Chemotherapy*, 36: 185-200.
30. Immunocompromised Host Society. The Design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. *The Journal Infectious Disease* 1990; 161; 397-401.