

112387



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**USO DE CEFALOTINA Y AMIKACINA EN EL MANEJO
EMPÍRICO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON CÁNCER
CON NEUTROPENIA Y FIEBRE:: EXPERIENCIA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A
DR. AGUSTÍN RAFAEL DE COLSA RANERO**



**TUTOR DE TESIS:
DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA**

MÉXICO, D.F.

2005



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).

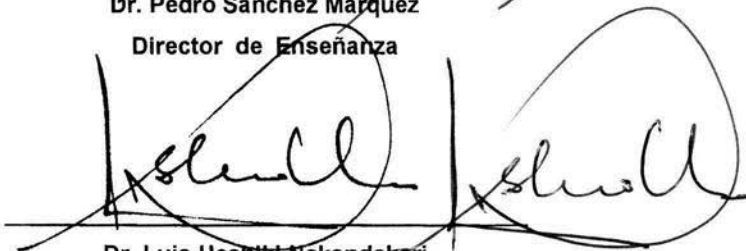
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

USO DE CEFALOTINA Y AMIKACINA EN EL MANEJO EMPÍRICO DEL
PACIENTE PEDIÁTRICO CON CÁNCER CON NEUTROPENIA Y FIEBRE :
EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



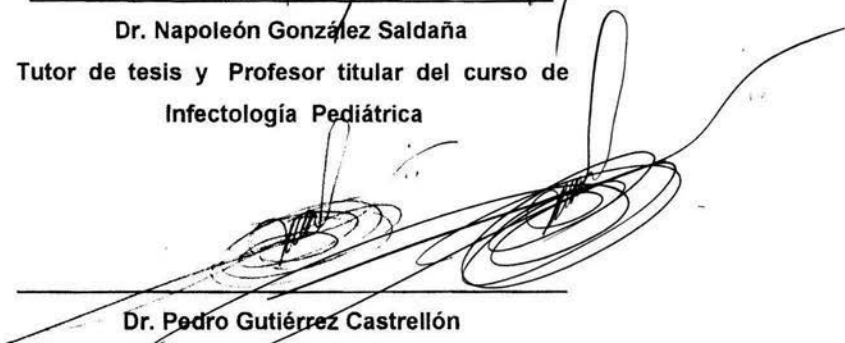
Dr. Pedro Sánchez Márquez
Director de Enseñanza



Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. Napoleón González Saldaña
Tutor de tesis y Profesor titular del curso de
Infectología Pediátrica



Dr. Pedro Gutiérrez Castrellón
Asesor en Metodología y Bioestadística



INDICE

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS.....	4
RESUMEN.....	6
MARCO TEORICO.....	8
JUSTIFICACION.....	21
OBJETIVO.....	21
HIPOTESIS.....	21
MATERIAL Y METODOS.....	22
ANALISIS ESTADISTICO.....	23
ASPECTOS ETICOS.....	23
RESULTADOS.....	24
CUADROS.....	26
DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFIA.....	34

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: AGUSTIN DE COLSA RANERO

FECHA: 16 MARZO 2005

FIRMA: _____



AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

Agradezco profundamente a todos y cada uno de ustedes:

En primer lugar a Dios, porque él ha sido el que me ha dado la dicha de permanecer vivo, gozando de plena salud, dotarme de inteligencia y sobretodo el que me haya permitido encaminarme en una profesión que tanto me llena y me apasiona. Señor, gracias por estar ahí siempre. Te prometo esforzarme por ser un mejor hijo.

A mis padres por todo el amor incondicional que día a día me ofrecen, porque ustedes han sido mi apoyo en todo momento, y porque algún día me brindaron la posibilidad de estudiar esta maravillosa carrera que cada día trato de engrandecer más. Mil gracias, los amo y perdónenme cuando les haya fallado.

A mis hermanos, Enrique y Marisó, que aunque se encuentran lejos, siempre están muy dentro de mí, porque siempre han sido mi mejor ejemplo como humano y profesional. Gracias por impulsarme y ayudarme tanto en todo momento, nunca me han fallado y eso no tiene precio, mi apoyo y amor es recíproco hacia ustedes.

A mis cuñados, Pili y Gerardo, que siempre han estado tan atentos en el seguimiento de mi trayectoria, ustedes son seres maravillosos y me enorgullece que seamos familia.

A mis sobrinos, Enrique, Pili y Santiago, que fueron mis primeros pacientes, y que a la distancia siempre estoy con ustedes. Los felicito porque cada uno de ustedes siguen también el camino del éxito; recuerden que las limitaciones no existen... todo es posible !

A Cecy, mi amor, que ha venido a llenar mi vida, y que de ahora en adelante será mi mayor impulso e ilusión para ser mejor cada día. Los frutos de esta larga y difícil trayectoria de esfuerzos los recogeremos juntos. Gracias por ser mi pareja y la mujer de mi vida, ten la seguridad de que nunca te fallaré... te amo chiquita !

Al Dr. Napoleón González, mi maestro y amigo, gracias por creer en mí, impulsarme y ayudarme en todo momento. Mi mejor ejemplo de sabiduría, dedicación y perseverancia.

A la Dra. Mercedes Macías, porque su participación en mi formación ha sido clave, yo no sería el mismo sin su ejemplo y motivación.

Al Dr. Marte Hernández, maestro, compañero y amigo, porque siempre ha confiado en mí y porque alienta mi proyección constantemente.

A la Dra. Paty Saltigeral, por todas sus enseñanzas, y que hoy al ser compañeros sigo aprendiendo de ella como médico y como humano.

Al Dr. José Luis Castañeda, por ser un apoyo constante en mi formación y que nunca deja de mostrarnos que también hay que crecer en el lado humano. La prudencia y la educación siempre serán su distinción.

Al Dr. Luis Xochihua, que es un gran amigo y que nunca me ha dado la espalda en los momentos difíciles. Gracias por depositar tu confianza en mí.

Al Dr. Víctor Pérez, mi querido compañero de residencia. Vic, sabes que amigos como tú no hay dos. La residencia no hubiera sido igual sin tu amistad. Gracias hermano !

A mis residentes, que son gran parte de la motivación para seguir adelante. Recuerden que soy su amigo y estaré con ustedes siempre. Les deseo el mejor de los éxitos.

A Lulú, que fue un pilar en nuestro entrenamiento, tú eres la enfermera modelo, y no sabes cuanto se te extraña !

A Carmelita por reforzar en mí el matiz espiritual que todo médico debe tener. Gracias por ser mi amiga y alentarme cuando he caído. Sus oraciones son maravillosas.

A la Dra. Rosaura Rosas, por creer en mí, por apoyarme y particularmente porque durante mi formación, siempre ha fomentado en mí la ética profesional, la honestidad, la credibilidad, la tolerancia y sobretodo la excelencia. Muchas gracias por ser una valiosa guía espiritual, que me ha comprendido y consolado en los momentos más difíciles. Le prometo que nunca mas verá mis ojos tristes.

Al Dr. Pedro Gutiérrez, por su ayuda en la realización de este trabajo. Viejo, gracias por tu comprensión y apoyo.

A mis pacientes, por haberme permitido atenderlos y sobretodo porque a lo largo de este camino de ustedes he podido aprender todo lo que sé. Gran parte de lo que soy hoy, lo soy por ustedes. Nunca les fallaré, y por ustedes siempre trataré de ser el mejor.

Un particular agradecimiento para la Dra. Virginia Díaz y al Dr. Martín Penagos, puesto que son mis amigos y compañeros: además de que colaboraron conmigo en este proyecto. Mil gracias por su valiosísima ayuda, este trabajo no hubiera concluido sin su esfuerzo.

Por último, agradecerle a la vida, por seguir en ella y por permitirme disfrutarla día a día.

Un abrazo de corazón a todos y cada uno de ustedes,

AGUSTIN

USO DE CEFALOTINA Y AMIKACINA EN EL MANEJO EMPÍRICO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON CÁNCER CON NEUTROPENIA Y FIEBRE : EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Agustín De Colsa Ranero *, Napoleón González Saldaña *, Pedro Gutiérrez Castellón **

* Departamento de Infectología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría

** Jefe de la División de la Metodología de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría

RESUMEN

Justificación: Se conoce que el riesgo de infección en el paciente neutropénico con cáncer se encuentra aumentado de manera significativa cuando la cuenta absoluta de neutrófilos es inferior a 500 células/uL, habiéndose establecido desde hace algún tiempo los algoritmos para el inicio de tratamiento antibiótico empírico. Se desconoce en México la experiencia en pacientes neutropénicos con fiebre y de bajo riesgo sobre la utilización de cefalotina y amikacina en forma de terapia antimicrobiana empírica.

Objetivo: Evaluar la respuesta del tratamiento con cefalotina y amikacina como tratamiento empírico para pacientes neutropénicos con fiebre de bajo riesgo.

Material y Métodos: Estudio piloto, experimental, comparativo y retrospectivo, realizado en menores de 18 años, con presencia de neutropenia (neutrófilos totales < 500) y fiebre, de bajo riesgo, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría entre el 01 de enero al 31 de diciembre de 1999. Se incluyeron menores de 18 años, de cualquier género, con presencia de neutropenia (neutrófilos totales menores de 500 cel/uL), fiebre (Alzas térmicas superiores a 38.3°C, o bien cuantificaciones de 38.0°C por más de una hora, en 24 horas antes de su ingreso), sin choque, deshidratación, síndromes hemorrágicos, falla orgánica, mucositis o dolor abdominal, diarrea o infección perirectal, neuroinfección o que hallan fallecido antes de 24 horas de estancia hospitalaria. Se identificaron los expedientes de los pacientes ingresados al Instituto Nacional de Pediatría entre el 01 de enero y el 31 de diciembre de 1999 y catalogados con el diagnóstico de neutropenia + fiebre. Se considero la presencia de fiebre como la historia de fiebre superior a 38.3°C y evidenciada en el momento de su evaluación; y neutropenia, como la presencia de cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500 células/uL. Se identificaron los datos epidemiológicos de los pacientes, el tipo de neoplasia asociada, los días de hospitalización, la duración de la fiebre, las complicaciones asociadas y la evolución observada. Todos los datos fueron recolectados en formato de recolección de datos elaborado para los fines del estudio. Se efectuó el análisis estadístico a través del paquete STATA 8.0 para Windows. Se efectuó la descripción de las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con calculo de promedio $\pm$ desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana, mediana con mínimo y

máximo para variables numéricas sesgadas y porcentajes para variables categóricas.

Resultados: Se identificaron durante el periodo analizado un total de 172 episodios de neutropenia y fiebre en pacientes con neoplasias diversas, identificándose en 91 casos (53%) algún foco infeccioso, por lo que se procedió al análisis de 81 episodios sin foco evidente que representan el 47% del total de pacientes ingresados en 1999 con neutropenia y fiebre. Los 81 episodios se presentaron en 62 pacientes (17 con mas de un episodio febril) con una edad de 8 ± 4.1 años con rango intercuartilar de 4 a 11 años, correspondiendo 46 pacientes (57%) al genero masculino. En todos los 81 episodios se inicio tratamiento empírico con cefalotina y amikacina, observándose respuesta exitosa en 59 episodios que representan el 73% del total de casos tratados, mientras que observamos falla en los 22 episodios restantes (27%) requiriendo cambio de antibiótico, resolviéndose el episodio en 18 de los 22 casos y falleciendo 4 pacientes. En forma global observamos que el promedio de duración de la fiebre en los casos tratados empíricamente fue de 2.81 ± 1.44 días, la estancia hospitalaria de 6.88 ± 2.69 días y la duración de terapéutica antimicrobiana de 6.78 ± 2.69 días. En 23 de los 59 pacientes en los que la terapia empírica fue exitosa se continuo terapéutica ambulatoria y en 7 de estos casos se requirió el uso concomitante de factor estimulante de colonias de granulocitos. Dentro de los 22 episodios en los que se presento falla a la terapéutica empírica se identificaron 18 sitios de infección, observándose choque en seis episodios y efectuándose cinco aislamientos (dos casos de *Cándida albicans*, dos de *Escherichia coli* y uno de *Pseudomonas aeruginosa*). De los pacientes en los que se observo falla al tratamiento, uno recibió vancomicina, tres recibieron meropenem, seis recibieron inicialmente ceftazidima, observándose buena respuesta en 4/6 y en dos hubo necesidad de cambiar a meropenem. Tres pacientes recibieron terapia antifúngica, dos de ellos con aislamiento positivo a *Cándida* y uno debido a la evolución tórpida a pesar del cambio de antimicrobiano. Las muertes observadas se presentaron en promedio a los 10 días, con un intervalo de 5 a 17 días, identificándose en tres de ellas algún microorganismo.

Conclusiones: El uso de cefalotina amikacina como esquema empírico inicial en el paciente neutropénico febril sin foco infeccioso evidente es útil como alternativa a los esquemas tradicionales en los que se proponen coberturas de mayor espectro; la falla terapéutica con este esquema es similar a las observadas con otros esquemas. Su utilización en pacientes de bajo riesgo, permite el limitar esquemas más amplios, disminuyendo la incidencia de infecciones micóticas, así como reducir las resistencias. Se documenta que la terapia empírica con vancomicina en la mayoría de los casos no está justificada. Se enfatiza la importancia de administrar oportunamente los factores estimulantes de colonias de granulocitos.

Palabras Clave: Neutropenia y fiebre, cefalotina y amikacina, niños

MARCO TEORICO

Los procesos infecciosos son la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con cáncer, estos pacientes se consideran inmunológicamente comprometidos, en forma primaria por la administración de terapia antineoplásica recibida y secundariamente en ocasiones, a la neoplasia misma (particularmente con las neoplasias hematológicas) [1,2]. En estos pacientes, la fiebre puede ser la única manifestación de una infección grave y mortal, particularmente en los periodos de neutropenia que se relacionan al uso de quimioterapia. Durante los años setentas, en el campo de la oncología se tuvo un gran avance al demostrar que el uso de antibióticos de amplio espectro durante estos episodios de neutropenia y fiebre, pudieron disminuir dramáticamente la morbilidad y la mortalidad asociada a infección [3].

En la actualidad se conoce que el paciente pediátrico con cáncer, tiene un riesgo de infección, directamente relacionado con su grado de inmunosupresión. Son varios los factores los que contribuyen a que el paciente con cáncer tengan su inmunidad alterada, y por lo tanto tengan mayor riesgo de sufrir procesos infecciosos como lo es la pérdida de la integridad de la barrera física de las mucosas y la piel, la cual puede alterarse por el tumor mismo, o bien, siendo la más frecuente, por el tratamiento antineoplásico administrado (quimio y radioterapia), así como los procedimientos invasivos (punciones, colocación de catéteres a permanencia, etc). Por otra parte, el sistema inmune sufre cambios directos, tanto en la línea celular como en la humoral. Sin embargo, el factor inmunosupresor más importante, es el condicionado por el tratamiento mielotóxico de los agentes quimioterapéuticos, que condicionan diversos grados de neutropenia tanto de severidad como de duración; además de condicionar trastornos en el número de granulocitos, está bien documentada la alteración cualitativa en la función de los neutrófilos, incluyendo alteraciones en la quimiotaxis, fagocitosis y acción bactericida, los principalmente involucrados son los alcaloides de la vinca, L-Asparaginasa, 6-Mercaptopurina, metotrexate y las antraciclinas.

Las terapias citotóxicas pueden también deprimir la función celular tanto de células B, como de T, condicionando una actividad opsonica disminuida, aglutinación inadecuada, ineficaz lisis bacteriana, así como neutralización ineficiente de las toxinas bacterianas. Los niveles de inmunoglobulinas circulantes pueden disminuir con la terapia citotóxica, y puede a la vez deprimir la respuesta humoral ante las vacunas tanto virales como bacterianas. Ya que el bazo favorece la filtración de microorganismos y antígenos, permitiendo la opsonización, así como colaborando a la formación de anticuerpos, su compromiso por infiltración (primaria o metastásica), o bien su eliminación (esplenectomía en los pacientes con enfermedad de Hodgkin), predispone a infecciones severas y muchas de ellas fulminantes, por gérmenes encapsulados como *Haemophilus influenzae* tipo b, *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. Además, otras terapias como los corticoesteroides, agravan más los defectos de actividad celular, disminuyen la fagocitosis, así como la migración celular, alterando la función de los macrófagos, disminuyendo así la defensa del huésped en contra de infecciones particularmente por virus, hongos, mycobacterias, así como protozoarios [4,5].

Los agentes citotóxicos como los antimetabolitos (ej. metotrexate, 5-Fluoracilo, ARA-C), los inhibidores de la topoisomerasa II (ej. etopósido, tenopósido), los agentes alquilantes (ej. ciclofosfamida, busulfán) y las antraciclinas (ej. doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona), pueden dañar no sólo los tejidos hematopoyéticos, sino también las superficies epiteliales como son las células de la mucosa gastrointestinal. Este daño a las superficies epiteliales de las mucosas colonizadas por la microflora endógena, permite la invasión de éstos microorganismos con una diseminación sistémica posterior, contribuyendo al desarrollo de septicemia. El periodo de máximo daño de mucosas coincide con el nadir de la neutropenia, y es el momento de mayor incidencia de eventos bacterémicos, dada la denudación e invasión de la mucosa.

Además de éstos factores, éstos pacientes pueden tener alterada su flora bacteriana, debido al uso de terapias antimicrobianas de amplio espectro, además de que muchos de ellos se encuentran hospitalizados, modificando así su flora, comúnmente por gérmenes gram negativos, como lo son las enterobacterias y Pseudomonas, así como por hongos, particularmente por Cándida y Aspergillus [5]. Dicha colonización permite un foco de microorganismos de una flora endógena ya modificada, la cual puede ser la causa de infecciones severas y en ocasiones letales. De ésta manera, las infecciones se consideran como secuelas esperadas de la terapia antineoplásica. Las características propias de cada neoplasia se correlacionan directamente con el tipo, la intensidad y la duración de la quimioterapia y de ésta manera contribuye directamente al riesgo de infección. La mielotoxicidad de los agentes quimioterapéuticos nos darán diversos grados de mielosupresión [6,7], así como será distinto el nadir de la neutropenia alcanzada, así, los agentes antineoplásicos que suelen causar mielosupresión a dosis convencionales se exponen en la **Tabla No.1** [8].

Tabla No. 1
QUIMIOTERAPIA CAPAZ DE INDUCIR MIELOTOXICIDAD

Mielosupresión Severa	Mielosupresión Marcada	Mielosupresión Moderada	Mielosupresión Leve
Arabinósido C Idarrubicina Daunorrubicina Doxorrubicina	Vinblastina Carboplatino Carmustina (BCNU) Ciclofosfamida Hidroxiurea Mecloretamina Mitomicina C	Busulfán Clorambucil Cisplatino Actinomicina D Etopósido (VP-16) Ifosfamida Procarbazina Thiotepa Taxol Mitoxantrona 5- Fluoracilo	Vincristina Estreptozocina Hexametilmelamina Dacarbacina
	6-Mercaptopurina Metotrexate 6-Tioguanina Fludarabina		

Dado que los neutrófilos (granulocitos), son un componente vital del sistema de defensa del huésped, el riesgo de infección por diversos microorganismos, particularmente bacterias y hongos, se incrementa si el número de neutrófilos totales disminuye por debajo de población normal, a lo que se conoce como neutropenia o bien granulocitopenia, considerándose valores normales por arriba de 2000 células/uL, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha descrito un sistema para determinar diversos grados de neutropenia [8], en base a la cuenta absoluta o total de neutrófilos, que se obtiene al sumar el porcentaje de neutrófilos segmentados y los neutrófilos en banda, para obtener un porcentaje de neutrófilos totales, éste porcentaje es multiplicado por la cuenta total de leucocitos, obteniendo así la cuenta total o absoluta de neutrófilos (NT); una vez obtenida esta cifra, se determina el grado de neutropenia en base al sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (**Tabla No. 2**):

Tabla No. 2
GRADOS DE NEUTROPENIA SEGUN LA OMS

GRADOS	CUENTA DE NEUTROFILOS
GRADO I	NT Menos de 2000 cels/uL
GRADO II	NT Menos de 1500 cels/uL
GRADO III	NT Menos de 1000 cels/uL
GRADO IV	NT Menos de 500 cels/uL

La cuenta de neutrófilos desciende dada la mielotoxicidad condicionada por los agentes quimioterapéuticos en forma progresiva, hasta alcanzar su máximo (denominado como nadir), que es cuando se alcanzan las cifras más bajas de NT, éstas cifras se suelen alcanzar aproximadamente entre los 10 a 14 primeros días posteriores a la aplicación de la quimioterapia, sin embargo depende del tipo, la dosis y la combinación de la quimioterapia empleada.

En términos generales, y utilizando dosis de quimioterapia convencional, la recuperación medular después de la terapia citotóxica en éstas circunstancias, tiende a ocurrir entre el día 14 y 21 posterior a la aplicación de la quimioterapia, y es manifestada por un incremento de los monocitos en sangre periférica, así como incremento en la cuenta de reticulocitos, posteriormente hay una elevación de los neutrófilos, y finalmente como evidencia de recuperación medular será el incremento de plaquetas [9].

Hay que recordar, que habrá esquemas antineoplásicos que producirán neutropenias más severas, con periodos más prolongados de las mismas, siendo la recuperación medular más tardía en éstos casos.

En circunstancias especiales, el uso de factores estimulantes de crecimiento hematopoyéticos, han permitido acelerar la recuperación y regeneración medular, minimizando la severidad de la neutropenia y acortando la duración de la misma. De ésta manera, es importante aclarar que el grado de neutropenia, así como la duración de ésta, representa el factor de riesgo más importante para el desarrollo de infección en éstos pacientes [10], se conoce que las neutropenias de duración más corta ($< 7 - 10$ días), tienen menos riesgo de desarrollar infecciones, y responderán mejor a las terapias antimicrobianas, que cuando se desarrollan infecciones con neutropenias más profundas y prolongadas (> 15 días) [9-11].

No se cuenta con una incidencia adecuadamente estimada de los episodios de neutropenia y fiebre en los pacientes con cáncer, sin embargo se sabe que de aquellos pacientes que desarrollan neutropenia de una duración de menos de una semana y fiebre asociada, menos del 30 % de ellos tendrán evidencia de infección; mientras que aquellos que desarrollen neutropenia de más de una semana de duración y asociada a fiebre, cerca del 100%, la fiebre será asociada a infección [12]. De manera que entre más tiempo dure la neutropenia, mayor será el riesgo de infección (**Tabla No. 3**) [13].

Tabla No. 3
DURACION DE LA NEUTROPENIA Y RIESGO
DE INFECCION EN EL PACIENTE CON CANCER

NT Cels/uL	Porcentaje de infecciones severas según el tiempo de duración de la neutropenia (SEMANAS)							
	1	2	3	4	6	10	12	14
< 1000	10	30	45	50	65	70	85	100
< 100	28	50	72	85	100	100	100	100

La presencia de fiebre en los pacientes neutropénicos, es un problema que se presenta con mucha frecuencia, y ésta se define como una elevación térmica sostenida por más de una hora por arriba de 38.0°C, cuantificada por vía oral; o bien dos elevaciones térmicas por arriba de 38.0°C en un periodo de 12 horas; o bien una elevación térmica aislada cuantificada por vía oral por arriba de 38.3°C (**Tabla No.4**) [14].

Tabla No. 4
DEFINICION DE FIEBRE EN EL PACIENTE
CON CANCER Y NEUTROPENIA

TEMPERATURA	TIEMPO
$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	Por más de una hora
$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$	2 episodios en un lapso de 12 h
$\geq 38.3^{\circ}\text{C}$	Una sola cuantificación

Sin embargo, los episodios febriles que ocurren durante los periodos de neutropenia, pueden no deberse a procesos infecciosos, y ser condicionados por la neoplasia mismas (actividad tumoral), uso de medicamentos (ej. anfotericina-B, dosis altas de ARA-C), uso de hemoderivados (eritrocitos, plaquetas), tromboflebitis, hemorragia en espacios cerrados, o bien absorción pasiva de productos bacterianos pirogénicos de la luz intestinal a través de la superficie de la mucosa intestinal dañada por la terapia citotóxica. Un episodio febril que dure varios días, puede ser originado por uno o varios procesos infeccioso o no infecciosos, o bien la combinación de ambos (**Tabla No. 5**).

La prevalencia de fiebre relacionada al tumor mismo, variará también en relación al tipo de la neoplasia en cuestión, por ejemplo, en una serie reportada por Pizzo [15], el riesgo de desarrollar fiebre debido al tumor oscilará desde un 31% en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que recibe terapia citotóxica, hasta un 68.8% en los pacientes con neuroblastoma metastásico.

Tabla No. 5
POSIBLES CAUSAS DE FIEBRE EN PACIENTES CON CANCER Y NEUTROPENIA

PROCESO INFECCIOSO	INFECCION	Bacteriana Viral Micótica Parasitaria
PROCESO NO INFECCIOSO	TUMOR	Necrosis Liberación de citoquinas Hemorragia Pirógenos Vasculitis Obstrucción
	OTRAS CAUSAS NO RELACIONADAS AL TUMOR MISMO	Medicamentos Condiciones concomitantes Transfusión de hemoderivados

De esta manera, tenemos que la fiebre puede ser el único dato de infección, con frecuencia es difícil para el clínico determinar con exactitud si el evento pirogénico se debe a un proceso infeccioso, y más difícil aún la localización del mismo, ya que dado el inmunocompromiso, el paciente con frecuencia no manifiesta ni localiza el proceso infeccioso dada su pobre respuesta inflamatoria ante la infección, es por esto, que ante un paciente neutropénico y febril, deberá considerarse infectado, hasta no demostrarse lo contrario.

La mayoría de las infecciones en los pacientes neutropénicos, se deben a microorganismos que colonizan las superficies epiteliales como la piel, la mucosa gastrointestinal y respiratoria (alta y baja). Por lo tanto, no es sorprendente, que éstas áreas, representen los sitios de infección que clínicamente se encuentran con mayor frecuencia. Sin embargo, la mayoría de los episodios neutropénicos febriles carecen de sintomatología o signología específica de infección. En general, los procesos infecciosos en estos pacientes se clasifican en 3 categorías bien definidas: [16]

1. Infecciones Clínicamente Documentadas o con Foco Clínico

Que representan alrededor del 25 % todos los episodios febriles

2. Infecciones Microbiológicamente Documentadas o con Asilamiento

Que representan alrededor del 30 % de todos los episodios febriles

3. Fiebre sin Foco Identificado

Que representa alrededor del 45 % de todos los episodios febriles

Sin embargo, la neutropenia y fiebre en los pacientes con neoplasia es un síndrome cambiante, ya que con anterioridad, los gérmenes gram negativos eran los predominantes, y en la actualidad, los gérmenes gram positivos han resurgido, además de que problema de infecciones micóticas tanto por *Cándida* como por *Aspergillus spp.* han tomado un papel importante como agentes oportunistas (**Tabla 6**).

Tabla No. 6
AGENTES ASOCIADOS A INFECCIONES EN
EL PACIENTE CON CANCER Y NEUTROPENIA

ORGANISMOS COMUNMENTE AISLADOS		
GRAM NEGATIVOS • <i>E. coli</i> • <i>Klebsiella</i> • <i>Pseudomonas</i> • <i>Enterobacter</i>	GRAM POSITIVOS • <i>Staphylococcus Coag-neg</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> • <i>Enterococcus</i> • <i>S. viridans</i> • <i>S. pneumoniae</i>	OTROS • <i>C. difficile</i> • Anaerobios • <i>Cándida albicans</i> y sp. • <i>Aspergillus</i> spp.
ORGANISMOS MENOS FRECUENTEMENTE AISLADOS		
GRAM NEGATIVOS • <i>Proteus</i> • <i>Serratia</i> • <i>Citrobacter</i> • <i>Acinetobacter</i> • <i>Stenotrophomona</i> • <i>Burkholderia cepacia</i>	GRAM POSITIVOS • <i>Bacillus</i> • <i>Listeria</i> • <i>Stomatococcus</i>	OTROS • <i>Nocardia</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i> • <i>Mycobacterias atípicas</i>
OTROS ORGANISMOS ASOCIADOS		
HONGOS • <i>Pneumocystis jiroveci</i> • <i>Criptococcus</i> • <i>Histoplasma</i> • <i>Coccidioides</i> • <i>Zygomycetos</i>	VIRUS • Virus herpes simplex 1-2 • Virus Varicela – Zóster • Citomegalovirus • Virus Epstein – Barr • Virus herpes – 6 • Enterovirus • Virus respiratorios	PARASITOS • <i>Toxoplasma gondii</i> • <i>Babesia</i> • <i>Strongyloides</i>

Los organismos responsables de las bacteremias en los pacientes neutropénicos son cada vez más cambiantes, ya que los microorganismos que anteriormente eran prácticamente inofensivos y no patógenos, se han convertido en causas serias de infección. En los años setentas, los patógenos gram negativos predominaban y la mortalidad asociada con éstas infecciones era muy alta. *Pseudomonas aeruginosa* era el germen más peligroso, ocasionando al menos la mitad de muertes cuando cursaban con una infección por éste germen. Ante éste panorama, los regímenes antibacterianos fueron diseñándose para alcanzar mayor cobertura y espectro para estos patógenos. Los antibióticos de amplio espectro se desarrollaron, y los conceptos de la terapia combinada, así como la sinergia antimicrobiana, cada vez fue más aceptada. Durante los años ochentas, la frecuencia de infecciones causadas por gérmenes gram positivos (particularmente por *Staphylococcus epidermidis*, así como por *Streptococcus viridans*) ha incrementado, siendo en la actualidad, los gérmenes que se aíslan con mayor frecuencia. Además el uso de catéteres a permanencia, se ha extendido más en la actualidad, los cuales, sin desmeritar su utilidad clínica, son sistemas que rompen con la integridad de las barreras físicas, y tienden a asociarse a infección por gérmenes comensales y nosocomiales. Ante éstos retos terapéuticos, cada vez más agentes antibacterianos se desarrollan, buscando mayor espectro antibacteriano, buscando monoterapias óptimas, sin embargo, éstos agentes en ocasiones se usan indiscriminadamente, ocasionando cada vez más cepas resistentes [17,18].

La tasa de mortalidad durante los episodios neutropénicos y febriles, varían de acuerdo al tipo de infección; las bacteremias por gérmenes gram negativos condicionan tasas de mortalidad que van del rango de 10 al 30%; las bacteremias por gérmenes gram positivos aproximadamente en un 2 %; y en una aspergilosis invasiva mayor del 90%

En la actualidad, más y nuevos patógenos resistentes están emergiendo en forma constante [19], por lo que requerimos una constante modificación de nuestras medidas terapéuticas, tendremos que adaptar nuestras estrategias a éstos nuevos retos y conflictos para poder preservar en la medida que sea posible, no sólo la vida sino la calidad de vida de nuestros pacientes. La valoración clínica del paciente neutropénico y febril, debe incluir la evaluación sistematizada para encontrar anormalidades a nivel de piel (exantemas, celulitis, abscesos, cambios inflamatorios en los sitios de punciones, biopsias, colocación de catéteres); tracto respiratorio superior (oídos, senos paranasales); tracto respiratorio inferior (estertores, datos de consolidación, derrame); cavidad oral (mucositis, ulceración, periodontitis, gingivitis); esófago (disfagia); abdomen (dolor, irritación peritoneal, masas); área perineal (dolor perirectal, eritema, fluctuación). Es importante recordar que en éstos pacientes, los datos focalizados de infección pueden faltar hasta en un 75% de los casos.

La evaluación de laboratorio y gabinete debe incluir un recuento hemático completo, hemocultivo, examen y cultivo de orina. Si el paciente cuenta con un catéter a permanencia, deberá tomarse un hemocultivo de cada lumen con los que cuente; así mismo se tomará aspirado y cultivo de todas las lesiones sospechosas. La toma de coprocultivo y estudios en fresco de heces, se tomarán en situaciones especiales, al igual que las radiografías de tórax, senos paranasales e incluso punción lumbar para obtener líquido cefalorraquídeo, siendo éstos estudios indicados, en su mayoría, cuando exista sintomatología específica o sugerente del foco infeccioso involucrado [20].

Varios son los esquemas antimicrobianos propuestos para el manejo de la neutropenia y fiebre en los pacientes con cáncer [14,21,22], y dichos esquemas se han acoplado de los pacientes adultos a los pacientes pediátricos. Dichos esquemas han evolucionado al pasar con los años, y ninguno ha demostrado ser claramente superior.

La mayoría de estos esquemas ofrecen una cobertura contra gérmenes gram negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, y en general se dividen en dos grandes grupos :

- Monoterapia : Ceftazidime, Cefepime, Imipenem, Meropenem.
- Doble Esquema : Cualquiera de los esquemas de monoterapia (Beta-Lactámico) + Aminoglucósido

A cualquiera de estos dos grupos se puede adicionar terapia con vancomicina, particularmente si se cuenta con catéter venoso central, colonización por *Staphylococcus metilino-resistente*, *Enterococcus ampicilino-resistente*, o bien que el paciente haya recibido profilaxia con fluoroquinolonas

Aunque la terapia combinada se consideró como un esquema estándar, numerosos estudios han demostrado que la monoterapia con una cobertura amplia, incluyendo cobertura contra *Pseudomonas aeruginosa*, como es la utilización de ceftazidime, cefepime o algún carbapenémico (imipenem, meropenem), es tan eficaz como una terapia combinada; el combinar dichos esquema con algún aminoglucósido (gentamicina, amikacina, etc), ofrece la ventaja de sinergizar el efecto contra agentes gram negativos y gram positivos, y evitar la emergencia de resistencias durante el tratamiento, sin embargo uno de los efectos negativos de esta combinación, es la toxicidad y los costos.

Diversos estudios que comparan monoterapias, primero con ceftazidime y posteriormente con imipenem y meropenem, han demostrado evoluciones similares, comparando ambos esquemas [23,24,25]. Otro estudio prospectivo analizó el uso de cefepime versus imipenem, como monoterapia en 251 pacientes con neutropenia y fiebre, que requirieron hospitalización; el 67 % de los pacientes contaban con una neoplasia hematológica, y el 55% tenía un recuento de NT menor a 100.

De estos, el 70% continuó con monoterapia, y la adición de vancomicina y/o amikacina para ampliar el espectro se requirió en el restante. En el análisis de intención-a-tratar, reveló que la respuesta al tratamiento en ambos grupos fue comparable (68% vs. 75%, para imipenem y cefepime respectivamente). Los resultados que se observaron en relación a la respuesta clínica, fueron equivalentes en aquellos que recibieron monoterapia y terapia combinada [26].

La adición de vancomicina no debe ser considerada de rutina en todos los pacientes neutropénicos febriles [27], ya que su cobertura se limita para infecciones por gérmenes gram positivos resistentes (*Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Streptococcus*), por lo que deberá de reservarse para aquellos pacientes con mucositis extensa, infecciones graves de piel y tejidos blandos, sospecha de infección relacionada a catéter, historia de colonización por *Staphylococcus* meticilino-resistentes. Su inadecuado uso a condicionado altas tasas de resistencia, particularmente con los *Enterococcus*; incluso se han reportado colonización por estos mismos agentes con un patrón de resistencia tan elevado como el 30 % [28].

La cobertura antimicótica desde su inicio no es necesaria en la mayoría de los casos, ya que su incidencia se observa incrementada con el pasar de los días mientras persiste la neutropenia, sobretodo cuando esta rebasa los 7 días [29,30], es por esto que después de este periodo, si es que el paciente persiste neutropénico y febril, la terapia antimicótica deberá de agregarse en forma empírica y buscarse intencionadamente la infección por *Cándida albicans* y *Cándida* sp., así como *Aspergillus* spp.

JUSTIFICACION

Se conoce que el riesgo de infección en el paciente neutropénico con cáncer se encuentra aumentado de manera significativa cuando la cuenta absoluta de neutrófilos es inferior a 500 células/uL, habiéndose establecido desde hace algún tiempo los algoritmos para el inicio de tratamiento antibiótico empírico.

Para lo anterior los pacientes se han clasificado dentro de riesgos bajos o altos en base a la duración de la fiebre y la neutropenia así como la presencia de comorbilidades.

De manera concomitante con el uso de terapéutica de amplio espectro surge la interrogante de cómo manejar a los pacientes con fiebre y neutropenia en la era de incremento de la resistencia antimicrobiana, asociado este factor a la insuficiencia de recursos en países en vías de desarrollo.

Se desconoce en México la experiencia en pacientes neutropénicos con fiebre y de bajo riesgo sobre la utilización de cefalotina y amikacina en forma de terapia antimicrobiana empírica.

OBJETIVO

Evaluar la respuesta del tratamiento con cefalotina y amikacina como tratamiento empírico para pacientes de bajo riesgo neutropénicos con fiebre.

HIPOTESIS

Existe una respuesta clínica y estadística significativa en los pacientes de bajo riesgo neutropénicos con fiebre tratados con cefalotina y amikacina.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio

Estudio piloto, experimental, comparativo y retrospectivo

Población objetivo y elegible

Menores de 18 años, con presencia de neutropenia (neutrófilos totales < 500 cel/uL) y fiebre, de bajo riesgo, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría entre el 01 de enero al 31 de diciembre de 1999

Criterios de inclusión

1. Edad menor de 18 años
2. Cualquier género
3. Presencia de neutropenia (neutrófilos totales menores de 500 cel/uL)
4. Historia de fiebre antes de su ingreso al hospital que y que se haya documentado a nivel hospitalario (Elevaciones térmicas superiores a 38.0 °C por más de una hora, o bien una sola cuantificación mayor a 38.3 °C en un lapso de 24 horas)
5. Ausencia de foco infeccioso evidente
6. Sin comorbilidad asociada

Criterios de exclusión

1. Choque
2. Deshidratación
3. Síndromes hemorrágicos
4. Falla orgánica
5. Muerte en las primeras 24 horas
6. Mucositis o dolor abdominal
7. Diarrea o infección perirectal
8. Neuroinfección

Descripción del método

Se identificaron los expedientes de los pacientes ingresados al Instituto Nacional de Pediatría entre el 01 de enero y el 31 de diciembre de 1999 y catalogados con el diagnóstico de neutropenia y fiebre. Se consideró la presencia de fiebre como la historia de fiebre al menos en las últimas 24 horas, con cuantificaciones mayores a 38.0°C por una hora o una sola cuantificación mayor a 38.3°C, así como documentada en el momento de su evaluación; neutropenia se definió como la presencia una cuenta absoluta de neutrófilos menor a 500 células/uL. Se identificaron los datos epidemiológicos de los pacientes, el tipo de neoplasia asociada, los días de hospitalización, la duración de la fiebre, las complicaciones asociadas y la evolución observada. Todos los datos fueron recolectados en formato de recolección de datos elaborado para los fines del estudio.

ANALISIS ESTADISTICO

Se efectuó análisis estadístico a través del paquete STATA 8.0 para Windows. Se efectuó descripción de las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio $\pm$ desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana, mediana con mínimo y máximo para variables numéricas sesgadas y porcentajes para variables categóricas.

ASPECTOS ETICOS

Dado que se trató de un estudio retrospectivo de revisión de expedientes no se consideró necesario la solicitud de carta de consentimiento informado ni la evaluación por el Comité de Ética.

RESULTADOS

Se identificaron durante el periodo analizado un total de 172 episodios de neutropenia y fiebre, 91 casos (53%) presentaba algún foco infeccioso (**Cuadro 1**), por lo que se procedió al análisis de 81 episodios sin foco evidente que representan el 47% del total de pacientes ingresados en 1999 con neutropenia y fiebre. De estos 81 episodios, se presentaron en pacientes con diversos tipos de neoplasias (**Cuadro 2**). Predominaron las neoplasias hematológicas en un 70 %, de éstas, las leucemias representaron el 84 % y los linfomas un 16 %. Los tumores sólidos representaron el 30 % de todas las neoplasias, siendo el osteosarcoma el tumor sólido más frecuente (37 %). Los 81 episodios se presentaron en 62 pacientes (17 con más de un episodio de neutropenia y fiebre); con una edad de 8 ± 4.1 años con rango intercuartilar de 4 a 11 años, correspondiendo 46 pacientes (57%) al genero masculino.

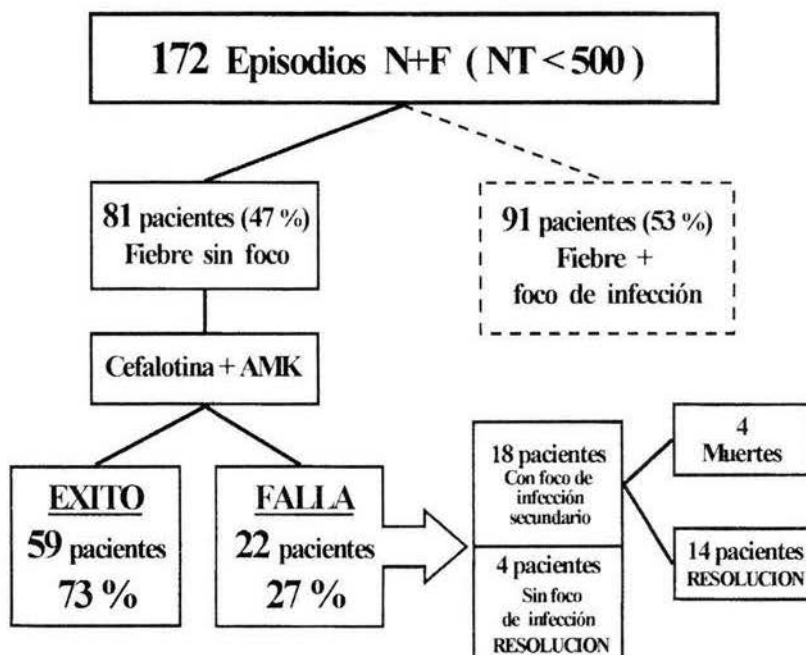
En todos los 81 episodios se inicio tratamiento empírico con cefalotina y amikacina, observándose una respuesta exitosa en 59 episodios que representan el 73% del total de casos tratados, mientras que observamos falla en los 22 episodios restantes (27%), en los cuales se requirió cambio de esquema antimicrobiano, resolviéndose el episodio en 18 de los 22 casos y falleciendo 4 pacientes (5 %).

En forma global observamos que el promedio de duración de la fiebre en los casos tratados empíricamente fue de 2.81 ± 1.44 días; la estancia hospitalaria fue de 6.88 ± 2.69 días y la duración de terapéutica antimicrobiana de 6.78 ± 2.69 días. En 23 de los 59 pacientes en los que la terapia empírica fue exitosa se continuo terapéutica ambulatoria y en 7 de estos casos se requirió el uso concomitante de factor estimulante de colonias de granulocitos.

Dentro de los 22 episodios en los que se presento falla a la terapéutica empírica se identificaron 18 sitios de infección (**Cuadro 3**), observándose choque en seis episodios (30 % de los que presentaron foco infeccioso), y efectuándose cinco aislamientos secundarios (dos casos con *Cándida albicans*, dos casos con *Escherichia coli* y uno con *Pseudomonas aeruginosa*).

De los pacientes en los que se observó falla al tratamiento, uno recibió vancomicina, tres recibieron meropenem, seis recibieron inicialmente ceftazidima, observándose buena respuesta en 4/6 y en dos hubo necesidad de cambiar a meropenem. Tres pacientes recibieron terapia antifúngica, dos de ellos con aislamiento positivo para *Cándida albicans* y un tercero sin aislamiento micótico, pero debido a la evolución tórpida a pesar del cambio de antimicrobiano.

Las muertes observadas se presentaron en promedio a los 10 días, con un intervalo de 5 a 17 días, identificándose en tres de ellas algún microorganismo involucrado (**Cuadro 4**).



CUADRO 1.
FOCO DE INFECCIÓN EN PACIENTES CON DE
NEUTROPENIA Y FIEBRE

SITIO DE INFECCIÓN	No. casos	%
Gastroenteritis	21	12.2
Neumonía	19	8.1
Colitis neutropénica	13	7.6
Mucositis	10	5.8
Otitis media	7	4.1
Tejidos blandos	5	2.9
Perirectal	4	2.3
Sinusitis	2	1.2
Oral (diferente a mucositis)	2	1.2
Piel	2	1.2
Infección de catéter	2	1.2
Faringoamigdalitis	1	0.6
Infección urinaria	1	0.6
TOTAL CON FOCO	91	53
EPISODIOS SIN FOCO	81	47
NUMERO TOTAL EPISODIOS	172	100 %

CUADRO 2.
TIPO DE NEOPLASIA

NEOPLASIA	No. casos	%
LAL-L1	29	35
Osteosarcoma	9	11
Leucemia Células-T	8	9
LAL-L2	5	6
Tumor de Ewing	4	4
Linfoma de Burkitt	3	3
Neuroblastoma	3	3
Tumor Neuroectodérmico	3	3
Leucemia No T - No B	3	3
LAM	2	2
Tumor de Wilms	2	2
Tumor SNC	2	2
LGC	1	1
Enfermedad de Hodgkin	1	1
Tumor Tritón	1	1
TOTAL	81	100

CUADRO 3.
EVOLUCION DE LAS FALLAS
AL ESQUEMA CEFALOTINA Y AMIKACINA

SITIO DE INFECCION	No.	AISLAMIENTO	CHOQUE SEPTICO	EVOLUCION
Mucositis	4	---	No	Alta
Otitis media	4	---	No	Alta
Piel / Tejidos blandos	3	1 <i>P. aeruginosa</i>	2 casos	2 muertes
Infección urinaria (IVU)	2	1 <i>C. albicans</i>	No	Alta
Colitis neutropénica	2	---	1 caso	Alta
Colitis neutropénica y tejidos blandos	1	1 <i>E. coli</i>	1 caso	Muerte
Neumonía e IVU	1	1 <i>C. albicans</i>	1 caso	Muerte
Infección de catéter	1	1 <i>E. coli</i>	1 caso	Alta

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

CUADRO 4.
EVOLUCION DE LOS PACIENTES FALLECIDOS

No.	1	2	3	4
TUMOR	LAL-L1	LAL-L1	LAL-L1	Tumor SNC
Etapas TX	Recaída Reinducción	Inducción	Inducción	5to ciclo QxTx
Días	10	7	17	5
Recuperación neutrófilos	NO	NO	NO	NO
Utilización de FECG	NO	NO	NO	NO
Sitio de Infección	Neumonía IVU	Tejidos blandos	Tejidos blandos	Colitis neutropénica
Aislamiento	<i>C. albicans</i>	<i>P. aeruginosa</i>	---	<i>E. coli</i>
Tratamiento	Meropenem Fluconazol	Ciprofloxacina Meropenem	Ceftriaxona Clindamicina	Ceftriaxone Clindamicina Ampicilina
Posible intervención	Anfo-B FECG*	Vancomicina FECG	Carbapenem Vancomicina FECG	Carbapenem Antimicótico ? FECG

*FECG: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos

DISCUSION Y CONCLUSIONES

A pesar de que la población de pacientes con cáncer es creciente, y que la principal causa de morbilidad en estos pacientes son los procesos infecciosos, no existe un esquema antimicrobiano estándar para el manejo del paciente con cáncer neutropénico febril, los diversos esquemas propuestos para utilizar en estos pacientes [14], solamente son una guía que debe de aplicarse individualmente; esencialmente estos esquemas contienen antimicrobianos con cobertura antipseudomonas (ceftazidime, cefepime, meropenem, imipenem), sin embargo, no todo paciente neutropénico febril, requerirá un esquema tan amplio; es por esto que cada vez se intenta el valorar al paciente con neutropenia y fiebre en relación al riesgo de tener una infección grave o bacteremia [31-34], para así ofrecer una cobertura antimicrobiana no tan amplia, e incluso permitir el manejo ambulatorio de estos pacientes [35-37]. La utilización de esquemas antimicrobianos de amplio espectro, condiciona una mayor incidencia de infecciones micóticas (particularmente por *Cándida*), así como la emergencia de resistencias antibacterianas [38]. Es por esto que la utilización de esquemas antimicrobianos alternativos, con un menor espectro en aquellos pacientes neutropénicos febriles de bajo riesgo, permitirá un uso más racional de los antibióticos, disminuyendo la presencia de infecciones micóticas oportunistas, así como la emergencia de resistencias. En este estudio, se demuestra que el esquema empírico de cefalotina y amikacina en el paciente neutropénico febril es útil en aquellos pacientes que no presentan foco infeccioso a su ingreso y que no presentan factores de alto riesgo, los porcentajes de falla a dicho esquema (27 %), son comparables con los reportados con otros esquemas utilizados en la literatura, ya que la necesidad de cambio de esquema, se reporta entre un 20 – 40 %, y esto a pesar de utilizar esquemas empíricos con espectro mucho mas elevado [39-45].

Así, una de las ventajas que representa el uso de este esquema es la utilización de un espectro más limitado en relación a los esquemas sugeridos como lo son la utilización de cefalosporinas de tercera y cuarta generación, así como los carbapenémicos. De la misma manera, en este estudio fue importante el resaltar que el uso empírico de la vancomicina y similar a lo que dicta la experiencia mundial [27-28,46-48], su uso como parte del esquema empírico inicial en el manejo de estos pacientes no está justificado, en este estudio sólo un paciente recibió la misma; aunque valorando retrospectivamente todos los casos, podría haber estado justificada en dos de los pacientes que fallecieron, dado el desarrollo de infección grave en piel y tejidos blandos, considerando la posibilidad de *Staphylococcus metilino-resistente*.

Por otra parte, el uso de un esquema antimicrobiano con espectro más limitado como lo es la cefalotina y amikacina, implica la menor aparición de infecciones micóticas secundarias, como lo demostró este estudio, solamente se documentaron 2 infecciones por *Cándida albicans*, y en otros dos podría existir la sospecha (casos 3 y 4), por lo que la incidencia de infecciones micóticas se reduce considerablemente, a diferencia de lo que sucede cuando se utilizan esquemas de mayor espectro, apareciendo hasta en un 25% de los pacientes [49-50].

En relación a la identificación de los microorganismos, es importante el resaltar el pobre aislamiento que se consiguió en este estudio, ya que se estima que el paciente con neutropenia y fiebre sin foco infeccioso evidente, tiene una posibilidad de aislamiento de algún microorganismo en sangre (bacteremia) en un 10-30 % [51-52], sin embargo en este estudio, los aislamientos documentados, no se realizaron al momento del ingreso del paciente, sino fueron aislamientos secundarios, coincidiendo cuando ya se tenía algún foco infeccioso identificado. Esto obliga a que el paciente debe ser correctamente cultivado a su ingreso, antes de recibir el esquema antimicrobiano.

Otro aspecto importante a considerar desde el punto de vista terapéutico, es la necesidad de incorporar oportunamente en casos selectos la utilización de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FCG), particularmente en aquellos cuadros que se tornen graves y cuya cuenta de neutrófilos no se ha recuperado mientras se permite el avance de la infección [52-54]; en este estudio, ninguno de los pacientes que fallecieron, a pesar de tener infecciones severas y sin recuperación medular recibieron dichos factores.

Por último, al limitar el uso de esquemas antimicrobianos de amplio espectro, prefiriendo esquemas de menor espectro como lo es la cefalotina y amikacina, los patrones de resistencia antimicrobiana se reducirán y así poder reservar esquemas más amplios para pacientes de alto riesgo, con infección clínica documentada, gravedad del cuadro, o aislamiento de algún microorganismo en particular.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Auletta JJ, O'Riordan MA, Nieder ML. Infections in children with cancer : A continued need for the comprehensive physical examination. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21:501-507
2. Freifeld AG, Walsh TJ, Pizzo PA. Infectious complications in the Pediatric cancer patient. In *Principles and Practice in Pediatric Oncology*. Pizzo PA, Poplack DG (eds), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997. pp. 1069-1094
3. Schimpff S, Satterlee W, Young VM, et al. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med* 1971; 284:1061- 1067
4. Rubin RH, Ferraro MJ. Understanding and diagnosing infectious complications in the immunocompromised host. *Hematol Oncol Clin North Am* 1988; 74:795-810
5. Pizzo PA. Diagnosis and management of infectious disease problems in the child with malignant disease., in Rubin RH, Young LS (eds): *Clinical Approaches to the Infections in the Compromised Host*. 1988. Plenum Publishing, New York.
6. Koda-Kimble MA, Young LV, Kradjian W et al. *Handbook of Applied Therapeutics*. 1992; 51:27-28
7. DeVita Jr. VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 1993; 326-329.
8. Gianni AM, Bregni M, Siena S, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor or granulocyte colony-stimulating factor infusion makes high-dose etoposide a safe outpatient regimen that is effective in lymphoma and myeloma patients. *J Clin Oncol* 1992; 10:1955-1962
9. Griffin TC, Buchanan GR: Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: Implications for discontinuation of antibiotics and early hospital discharge. *J Pediatr* 1992 121:28 - 33

10. Bodey GP: Patients with neutropenia : Old and new treatment modalities. Empirical antibiotic therapy for fever in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1993; 17(supl 2) : S 378-84
11. Rubin M, Hathorn JW, Pizzo PA. Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. *Cancer Invest* 1988; 6:167-184
12. Pizzo PA, Commers JR, Cotton DJ, et al. Approaching the controversies in the antibacterial management of cancer patients. *Am J Med* 1984; 76:436 -440
13. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 61: 328 -332
14. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34 : 730 -745
15. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R et al: Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: A prospective study of 10001 episodes. *Medicine* 1982; 61:153-65
16. Glauser PM, Calandra T. Infections in patients with hematologic malignancies, in *Management of infections in Immunocompromised Patients*, Glauser PM, Pizzo PA. (eds). 1st de. 2000 W.B. Saunders, London UK, pp. 141-187
17. Klastersky J, Zinner SH. Synergistic combinations of antibiotics in Gram-negative bacillary infections. *Rev Infect Dis* 1982; 4 : 294 - 301
18. Shlaes DM, Binczewski B, Rice LB. Emerging antimicrobial resistance and the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (suppl 2) : S 527-536
19. Oppenheim, BA. The changing pattern of infection in neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 Suppl D:7.
20. Rolston KVI. New trends in patient management: Risk based therapy in febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 199; 29 : 515-521
21. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1990; 161 : 381-389

22. Hathorn JW, Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia : Evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997; 24 Suppl 2 : 256 - 264
23. Leyland MJ, Bayston KF, Cohen J, et al. A comparative study of imipenem versus piperacillin plus gentamicin in the initial management of febrile neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30 : 843-849
24. 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. *N Engl J Med* 1986; 315 : 552 -557
25. 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. The International Antimicrobial Therapy Cooperative group of the European Organization for Research and Treatment of cancer and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto infection program. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40 : 1108 - 1113
26. Raad II, Escalante C, Hachem RY, et al. Treatment of febrile neutropenic patients with cancer who require hospitalization : A prospective randomized study comparing imipenem and cefepime. *Cancer* 2003; 98 : 1039 - 1044
27. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer : Pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999; 29 : 503 -508
28. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance : Recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *Am J Infect Control* 1995; 23 : 87 - 94
29. Cho SY, Choi HY. Opportunistic fungal infections among cancer patients. *Am J Clin Pathol* 1979; 72 : 617 - 622
30. Klibber CC. Empirical antifungal therapy in febrile neutropenic patients: Current status. *Curr Top Med Mycol* 1997; 8 : 5 - 16

31. Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA et al. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *CANCER* 2001; 92 (4) : 909 - 913
32. Klaassen RJ, Goodman TR, Pahm B, Doyle JJ. "Low Risk" prediction rule for pediatric oncology patient presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18 (5) : 1012 -1019
33. Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24 (1) : 38 -42
34. Klassen RJ, Allen U, Doyle JJ. Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in pediatric oncology patients at low risk with fever and neutropenia. *J Pediatr Hemato Oncol* 2000; 22 (5) : 405 - 411
35. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *CANCER* 1999; 86 (1): 126 - 134
36. Shenep JL, Flynn, Baker DK. et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32 : 36 - 43
37. Mullen CA. Annotation : Which children with fever and neutropenia can be safely treated as outpatients ? *Br J Hematol* 2001; 112 : 832 - 837
38. Haqslam DB. Managing the child with fever and neutropenia in an era of increasing microbial resistance. *J Pediatr* 2002; 140 : 5 - 7
39. Mustafa MM, Caslson L, Tkaczewski I. Comparative study of cefepime versus ceftazidime in the empirical treatment of pediatric cancer patients with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (3) : 362-369
40. Rubin M, Pizzo PA. Monotherapy for empirical management of febrile neutropenic patients. *NCI Monogr* 1990; 9 : 111 - 116
41. Aparicio S, Oltra A, Llorca C, et al. Randomized comparison of of ceftazidime and imipenem as initial monotherapy for febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1996; 32 : 1739-1743

42. Riikonen P. Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10 : 918-923
43. Kutluk T, Kurne O, Akyuz C, et al. Cefepime versus meropenem as empirical therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42 : 284 - 286
44. Takeuchi M, Tanizawa A, Mayunii M. Piperacillin plus aztreonam for treatment of neutropenic fever. *Pediatr Int* 2003; 45 : 307 - 310
45. Chandrasekar PH, Arnow PM. Cefepime versus ceftazidime as empiric therapy for fever in neutropenic patients with cancer. *Ann Pharmacother* 2000; 34 : 989 -995
46. Fleishback G, Hartmann C, Simon A. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of pediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47 : 841 - 853
47. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci : a case control study for predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14 : 1201-1207
48. Cometta A, De Block R et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer, receiving piperacillin-tazobactam monotherapy. *Clin Infect Dis* 2003; 37 : 382-389
49. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients : A prospective multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group of the EORTC. *Clin Infect Dis* 1999; 28 : 1071 - 1079
50. Viscoli C, Castagnola E. Emerging fungal pathogens drug resistance and the role of lipid formulations of amphotericin B in the treatment of fungal infections in cancer patients: A review. *Int J Infect Dis* 1999; 3: 109-108
51. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley et al. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer : a prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1982; 62 : 153

52. Kramer BK, Pizzo PA, Robichaud KJ, et al. Role of serial microbiological surveillance and clinical evaluation in the management of cancer patients with fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72 : 561-7
53. American Society of Clinical Oncology : Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14 : 1957 - 1960
54. Furmann WL, Fairclough DL, Huhn RD et al. Therapeutic Effects and pharmacokinetics of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in childhood cancer patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *J Clin Oncol* 1991; 9 : 1022 -1028