

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
Facultad de Medicina

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL "SIGLO XXI"
Hospital de Pediatría

**Eficacia y seguridad de la terapia antimicrobiana
empírica con ciprofloxacina por vía bucal
comparada con ceftazidima/amikacina intravenosa
en el niño con cáncer, neutropenia de bajo riesgo y
fiebre.**

T E S I S

para obtener el título de especialista en

P E D I A T R I A M E D I C A

p r e s e n t a e l

Dr. Juan Manuel Zaragoza Benítez.

Comité tutorial

Dr. Humberto Díaz Ponce.
Jefe la División de Pediatría Médica.

M en M. Martín J. Penagos Paniagua.
Servicio de Lactantes.

Dr. Fortino Solórzano Santos.
Sub director Médico.

Colaboradores.

Dra. Lilia Villarreal Chavez.
Médico Pediatría.

Dr. Roberto Bernaldez Ríos.
Jefe del Servicio de Hematología.

Dr. Hugo Rivera Márquez.
Jefe del Servicio de Oncología.

Centro Médico Nacional "Siglo XXI".
Avenida Cuauhtémoc No. 330. Colonia Doctores.
Teléfono 56 27 69 39

Hospital de Pediatría. IMSS.
Delegación Cuauhtémoc.
México, DF.



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.

**El presente trabajo se realizó en el Hospital de Pediatría del
Centro Médico Nacional “Siglo XXI”
del Instituto Mexicano del Seguro Social.**

**Recibió apoyo económico del Fondo para el Fomento de la de
la Jefatura de los Servicios de Investigación Médica del IMSS.
FP - 0038/157.**

CONTENIDO.

| | Página |
|-------------------------------|--------|
| Resumen. | 4 |
| 1. Antecedentes. | 5 |
| 2. Objetivos. | 12 |
| 3. Material y métodos. | 13 |
| 4. Resultados. | 19 |
| 5. Discusión. | 22 |
| 6. Conclusiones. | 25 |
| 7. Recomendaciones. | 26 |
| 8. Bibliografía. | 27 |
| 9. Anexos. | 31 |

Eficacia y seguridad de la terapia antimicrobiana empírica con ciprofloxacina por vía bucal comparada con ceftazidima/amikacina intravenosa en el niño con cáncer, neutropenia de bajo riesgo y fiebre. Zaragoza-Benítez JM, Diaz-Ponce H, Penagos-Paniagua M, Solórzano-Santos F, Rivera-Márquez H, Bernaldez-Ríos R, Villarreal-Chavez L.

Antecedentes. El paciente con cáncer, neutropenia y fiebre debe de recibir tratamiento con antibióticos en forma empírica. Bajo esta estrategia de tratamiento, la mortalidad se ha reducido al 10%. Por otra parte se han definido criterios para clasificar a pacientes con neutropenia que permiten categorizarlos en pacientes neutropénicos de alto y bajo riesgo. Hay ensayos clínicos cuyos resultados apoyan que los pacientes con neutropenia de bajo riesgo y fiebre pueden ser tratados de forma ambulatoria, la mayoría de ellos realizados en pacientes adultos.

Objetivo. Establecer la eficacia y seguridad de la terapia antimicrobiana empírica con ciprofloxacina por vía bucal contra ceftazidima/amikacina intravenosa en pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia de bajo riesgo y fiebre.

Diseño del estudio: Ensayo clínico controlado, aleatorizado, ciego simple.

Métodos. Se incluyeron a pacientes con edad menor a 17 años, con diagnóstico de leucemia o tumor sólido en remisión y neutropenia grave al ingreso ($<500/\text{mm}^3$). Se excluyeron a aquellos con contraindicación para la vía bucal, alteraciones hemodinámicas, malabsorción intestinal o falta de consentimiento de los padres. Se les realizó interrogatorio y examen físico completo, se tomó una BH (Biometría Hemática), 2 hemocultivos periféricos, PCR (Proteína C Reactiva) y un frotis de sangre periférica. Se solicitaron pruebas de función renal y hepática y radiografía de tórax. Aquellos con neutropenia grave, se aleatorizaron para recibir ceftazidima 150-200 mg/Kg/día IV (intravenoso) en 3 dosis más amikacina 20 mg/Kg/día IV en una dosis o ciprofloxacina 40 mg/Kg/día vía bucal dividida en 2 tomas. Los pacientes permanecieron hospitalizados hasta la remisión de la fiebre. Se tomaron QS (Química Sanguínea) y PFH (Pruebas de Función Hepática) a los días 5 y 10 de tratamiento. El análisis estadístico incluyó las pruebas de U de Mann-Whitney, prueba exacta de Fisher, análisis de sobrevivencia con el método de Kaplan-Meier y prueba del Logaritmo del rango. Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

Resultados. Se incluyeron 27 episodios de fiebre y neutropenia en 22 pacientes. La mediana para la edad fue de 7 años (Liq= 5 – 9). Los diagnósticos más frecuentes fueron la Leucemia linfoblástica aguda (36%) y la Leucemia mieloblástica aguda (23%). Se asignaron a recibir ciprofloxacina a diez pacientes (Grupo 1) y a recibir ceftazidima mas amikacina a 17 pacientes (Grupo 2). No se encontraron diferencias significativas al comparar género, edad, diagnóstico de la enfermedad de base, la cuenta de neutrófilos absolutos o de la PCR al ingreso. La eficacia de la terapia con ciprofloxacina fue del 80%, comparada con 71% de la combinación de ceftazidima mas amikacina (RR= 1.4, IC95% 0.38 – 5.0, $p = 0.47$). No se evidenció diferencia al comparar los días de remisión de la fiebre (2 [Liq= 1.5 – 2.5] vs. 2 [Liq= 1 – 4]; $p = 0.94$). En sólo dos casos se realizó la documentación microbiológica de la infección (*Staphylococcus coagulasa* negativo). Ambos esquemas de tratamiento fueron tolerados por los pacientes. No se presentaron muertes durante el seguimiento. Los niveles de PCR fueron mayores en los pacientes sin respuesta al tratamiento (17 [Liq= 9 - 22] vs. 6.4 [Liq= 2.3 – 7.4] mg/dL, $p = 0.01$). La mediana de la PCR en los casos de documentación microbiológica fue de 14.1 mg/dL, de 9.5 mg/dL en los casos de la infección clínica y de 5.3 mg/dL en los casos de fiebre no relacionada a infección ($p = 0.04$).

Conclusiones. La eficacia y seguridad de la ciprofloxacina por vía bucal fue similar a la de ceftazidima/amikacina intravenosa en pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia de bajo riesgo y con fiebre. Los niveles séricos de PCR igual o mayores a 17 mg/dl pueden considerarse como un criterio más en pacientes neutropénicos de alto riesgo. Se requiere ampliar la muestra para determinar la eficacia real de la intervención.

Palabras clave: *Proteína C reactiva, cáncer, neutropenia, infección bacteriana, fiebre.*

1. ANTECEDENTES.

La fiebre es un signo que se presenta en el 45 a 60% de los días/hospital de pacientes con cáncer.¹ Es poco específica, ya que puede ser provocada por actividad tumoral, lisis tumoral, infección, drogas, efecto colateral de quimioterapia y/o radiación, reacción transfusional o crisis adrenal. Sin embargo, las infecciones son causa de la fiebre en el 60 a 70% de los episodios.² Pizzo y colaboradores evaluaron prospectivamente 1,001 episodios febriles en pacientes con cáncer y observaron que en 55% de los pacientes con bacteremia documentada, la única manifestación de infección fue fiebre.³

La predisposición que tienen los pacientes con cáncer para las infecciones se debe al deterioro de sus mecanismos de defensa, inespecíficos o de barrera, fagocíticos, o de inmunidad humoral y celular, a consecuencia de la actividad tumoral, quimioterapia, uso de esteroides o radioterapia.⁴ No obstante, la neutropenia es el principal factor predictor de infección y severidad de la misma; el riesgo de infección tiene una relación directamente proporcional con la magnitud de la neutropenia: cuando la cuenta de neutrófilos desciende a menos de 1000 células/mm³, se espera un incremento en la susceptibilidad para infección; los pacientes con cuenta de neutrófilos $\leq 500/\text{mm}^3$ tienen un riesgo de infección considerablemente mayor que aquellos con neutrófilos de 1000/mm³; y los pacientes con cuenta de neutrófilos $\leq 100/\text{mm}^3$ tienen un riesgo mayor que aquellos con cuenta de 500/mm³. Además del número de neutrófilos circulantes, la velocidad en el descenso de la cuenta absoluta de éstas células y la duración de la neutropenia son determinantes importantes para el desarrollo de infección.^{5,6}

Las infecciones son la principal causa de fiebre en los pacientes con cáncer y neutropenia, existen estudios que distinguen tres grupos de pacientes, aquellos con bacteremia demostrada (30 a 35%), con infección clínicamente documentada (20 a 35%) y sin infección bacteriana, principalmente causada

por hongos y virus (10 a 30%).^{2,7,8} Los hemocultivos se consideran el "estándar de oro" para el diagnóstico de procesos infecciosos bacterianos sistémicos, aunque en presencia de neumonía, meningitis y hasta en casos de infección bacteriana generalizada, éstos pueden ser negativos (65 a 70%).^{9,10}

En los casos en que no es posible documentar microbiológicamente la infección, el diagnóstico únicamente es nosológico o con base a la respuesta clínica atribuible al tratamiento con antibióticos.¹¹ La cuantificación de la proteína C reactiva sérica (PCR) en los pacientes inmunocomprometidos que cursan con un episodio febril, ha sido retomada como un factor predictor de infección. Un nivel sérico ≥ 60 mg/L tiene una sensibilidad y especificidad del 94%, lo que permite identificar con alta probabilidad a los pacientes con infección bacteriana y clasificar los episodios de acuerdo a su probable etiología.^{12,13} De manera adicional, por medio de análisis Bayesiano se ha demostrado que dadas las razones de verosimilitud, un paciente con cáncer, neutropenia y fiebre sin evidencia clínica o microbiológica de infección con un nivel de PCR menor de 30mg/L puede considerarse que la fiebre no es secundaria a infección bacteriana o por hongos; mientras que un nivel de PCR superior de 100 mg/L, la prueba permite identificar al 100% de los pacientes con infección bacteriana.¹²

Aproximadamente 86% de las infecciones son causadas por la flora endógena de los pacientes; y alrededor del 47% de las bacterias infectantes son adquiridas durante la hospitalización.¹⁴ En orden de frecuencia, los agentes etiológicos relacionados con infección en paciente neutropénico son cocos gram-positivos aerobios (*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* del grupo viridans o *Staphylococcus Aureus*), bacilos gram-negativos aerobios (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomonas aeruginosa*) y anaerobios.^{5,6} En un estudio realizado en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" del IMSS, se encontraron a los siguientes agentes como causa de infección: *Staphylococcus aureus* (25%), *Escherichia coli* (16%), *Klebsiella pneumoniae* (14%), *Staphylococcus coagulasa negativo* (10%), *Enterococcus faecalis* (10%), *Pseudomonas*

aeruginosa (7%), *Candida sp.* (6%), *Streptococcus pneumoniae* (3%), *Propionibacterium acnes* (3%), *Acinetobacter lwoffii* (3%) y *Enterobacter cloacae* (3%); este grupo de definición microbiológica de la infección corresponde a 28% del total de pacientes estudiados. El resto de los sujetos se distribuyeron en otros dos grupos: documentación clínica de la infección (51%) y fiebre de causa no infecciosa (21%).¹²

El paciente con cáncer, neutropenia y fiebre debe ser evaluado con el objetivo de diagnosticar infección, e inmediatamente iniciar tratamiento empírico con antibióticos; al respecto, el consenso general de grupos de expertos es que debe ser de amplio espectro.^{5,6} Esta conducta terapéutica está justificada por la tasa de letalidad que es cercana al 80%, especialmente si la infección es causada por organismos Gram negativos, cuando no se inicia tratamiento. Bajo esta conducta, la mortalidad ha descendido a menos del 10%. No obstante, el empleo excesivo de antimicrobianos y la hospitalización prolongada pone en riesgo a los pacientes de infecciones por bacterias nosocomiales, con mayor probabilidad de multirresistencia a los antibióticos, o infecciones micóticas.⁵

El tratamiento empírico de los pacientes con fiebre y neutropenia ha sufrido modificaciones derivadas de los cambios de epidemiología bacteriana para cada centro hospitalario en particular, patrones de susceptibilidad de los diferentes agentes etiológicos, disponibilidad de nuevos antibióticos y estimación del riesgo de morbi-mortalidad.^{5,6,10} La selección del esquema de antibióticos inicial siempre incluye antibióticos que tengan actividad contra *Pseudomonas* y *Enterobacter sp.*, reservando el uso de antibióticos con actividad contra *Staphylococcus sp.* para aquellos pacientes que tengan factores de riesgo de sufrir infección por dichas bacterias, cuando la evolución inicial es de falla al tratamiento o cuando por hemocultivos se demuestra su participación como agente etiológico.^{5,6}

Antes de 1960, la conducta terapéutica de los clínicos era la de no dar antibióticos hasta tener evidencia de enfermedad infecciosa, sin embargo la

mortalidad era alta. Al descubrir la relación directa entre neutropenia y riesgo de infección en los pacientes con cáncer, fue cuando se iniciaron los primeros trabajos de tratamiento empírico con antibióticos, empleando aquellos con actividad contra los agentes infecciosos más frecuentemente encontrados en estos pacientes. Es así que se han empleado las carboxipenicilinas (carbenicilina y ticarcilina) y los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, netilmicina y amikacina), las cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, cefotaxima, cefoperazona), carbapenems (meropenem, imipenem), monobactámicos (aztreonam) y quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina). La mortalidad asociada a infección disminuyó de más del 90% en los años 50's a menos del 10% en la década de los 80's.^{5,6}

Se han propuesto varios esquemas de tratamiento, entre ellos la combinación de dos o tres antibióticos y la monoterapia. Las combinaciones más frecuentemente utilizadas en el tratamiento de éstos pacientes son las siguientes: 1. Un Beta-lactámico con actividad anti-*Pseudomonas* más un aminoglucósido; se han evaluado la combinación de ticarcilina-clavulanato, carbenicilina, piperacilina o una cefalosporina de tercera o cuarta generación con gentamicina, tobramicina o amikacina con una eficacia del 54 al 74%.^{10,15,16} 2. Combinación de dos Beta-lactámicos, como cefoperazona más piperacilina con una eficacia del 78 al 86%¹⁷ o carbenicilina más cefalotina con una eficacia del 68%.¹¹ 3. Combinación de un Beta-lactámico más un glucopéptido, como ticarcilina-clavulanato más vancomicina con una eficacia del 58% o ceftazidima más vancomicina con eficacia del 76%.¹⁸ 4. Combinación de tres antibióticos como ticarcilina-clavulanato más vancomicina más ceftazidima con una eficacia del 86%;¹⁸ ticarcilina más amikacina más vancomicina con una eficacia del 85%¹⁹ o ceftazidima más amikacina más vancomicina o carbenicilina más trimetoprima con sulfametoxazol con eficacia del 85%,²⁰ y 5. Monoterapia con ceftazidima con eficacia del 59% al 67%^{16,21}, imipenem-cilastatina con eficacia del 68 al 84%^{16,17}, meropenem con eficacia del 56%,²² ciprofloxacina intravenosa con eficacia del 59%^{23,24}, ofloxacina con eficacia del 77%²⁵ o cefixima.²⁶ En

general, se puede afirmar que no existe diferencia en cuanto a la eficacia observada con los distintos esquemas de tratamiento; los estudios que mostraron mayor eficacia están sesgados por la inclusión de pacientes con cuentas de neutrófilos absolutos mayores a $500/\text{mm}^3$.

Las ventajas que se atribuyen a la utilización de un tratamiento combinado es su mayor espectro antibacteriano y disminución de la probabilidad de resistencia; sin embargo, se requiere del uso de venoclisis ó catéteres, hospitalización en la mayoría de los casos con el consecuente riesgo de infecciones nosocomiales, riesgo de efectos colaterales tóxicos por los antibióticos y sobreinfección por oportunistas. Las ventajas de utilizar monoterapia son: reducción de costos y disminución de los riesgos antes mencionados en el caso de la terapia múltiple.

Otro de los adelantos en el tratamiento de los pacientes neutropénicos y con fiebre ha sido la clasificación de los pacientes en grupo de alto riesgo y de bajo riesgo. Esta dicotomía ha dado la pauta para el tratamiento ambulatorio del segundo grupo de pacientes. En un inicio se emplearon antibióticos administrados por vía parenteral.^{5,6,28} Sin embargo, con esta forma de tratamiento aún se requería del uso de catéteres de larga estancia y por lo tanto los únicos factores de riesgo que se modificaban eran los asociados a la estancia hospitalaria, sin modificarse el resto.⁵ Los pacientes de alto riesgo son aquellos que reúnen las siguientes variables: 1) Identificación de un foco infeccioso, 2) Enfermedad hemato-oncológica en remisión 3) Cuenta de monocitos $<0.1 \times 10^9/\text{L}$ en presencia de temperatura corporal $>39^\circ\text{C}$ y 4) Cualquier condición clínica que requiera manejo hospitalario (signos o síntomas de infección severa: hipotensión, oliguria, alteración en el estado mental, taquipnea, falla respiratoria o acidosis; hipercalcemia, sangrado incontrolable, falla cardíaca, renal o hepática). Los criterios que se han propuesto para catalogar a los pacientes neutropénicos en *bajo riesgo* son: 1) Ausencia de un foco infeccioso, 2) Enfermedad hemato-oncológica en remisión 3) Cuenta de monocitos $>100/\text{mm}^3$ y 4) Ausencia de condiciones clínicas tales como: hipotensión, oliguria, alteración en el estado mental,

taquipnea no relacionado con la fiebre, falla respiratoria o acidosis; hipercalcemia, sangrado incontrolable, falla cardiaca, renal o hepática.^{28,29}

Talcott y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de 261 episodios de neutropenia y fiebre, con la finalidad de identificar a los pacientes con bajo riesgo de cursar con una complicación infecciosa. Los episodios fueron divididos en 4 grupos de acuerdo a la presencia de factores de alto riesgo, que incluían enfermedad hemato-oncológica sin respuesta al tratamiento, presencia de trastornos clínicos asociados, la necesidad de manejo con líquidos intravenosos, control de dolor y otros. El grupo 1 (101/261, 39%) incluyó a pacientes que desarrollaron fiebre mientras estaban hospitalizados; en el grupo 2 (22/261, 8%) se incluyeron pacientes externos con alguna condición clínica asociada; el grupo 3 (26/261, 10%) incluyó a pacientes con una enfermedad asociada y con la enfermedad hemato-oncológica descontrolada y el grupo 4 (112/261, 43%) fue de pacientes externos sin ninguno de los factores incluidos en los grupos 2 y 3. Se presentaron complicaciones graves en 34%, 55%, 31% y 2% de los pacientes respectivamente. Ninguno de los pacientes del grupo 4 murió, en tanto la mortalidad en el resto de los grupos varió entre el 14 a 23%. Este modelo de estimación del riesgo fue posteriormente evaluado prospectivamente en dos centros; las complicaciones médicas graves se observaron con mayor frecuencia en los pacientes de alto riesgo (34%; grupos 1, 2 y 3), mientras que en el grupo de bajo riesgo la frecuencia de complicaciones fue menor (5%, grupo 4), ($p < 0.001$).²⁹

Una etapa de gran impacto para el tratamiento de los pacientes neutropénicos con fiebre y de bajo riesgo ha sido el empleo de antibióticos administrados por boca. De los posibles candidatos para este tipo de tratamiento están las quinolonas, cuyo espectro antimicrobiano incluye enterobacterias, *Pseudomonas* y *Staphylococcus* meticilino-sensibles, aunque su actividad es pobre contra los anaerobios y algunos *Streptococcus*. Sin embargo, como se mencionó previamente estos últimos, no son los principales agentes etiológicos más comunes de infección en estos pacientes.

Se han realizado evaluaciones de seguridad con ciprofloxacina en niños, sin encontrar una asociación sólida entre su empleo y el desarrollo de artropatía o alteración del crecimiento por alteración de los núcleos del crecimiento óseos.³⁰

Existe el antecedente de un ensayo clínico en el que pacientes adultos con cáncer y neutropenia, de bajo riesgo y con fiebre se trataron con dos diferentes regímenes de ofloxacina y en diferentes condiciones, hospitalizados o en forma ambulatoria; este estudio fue multicéntrico, realizado en Pakistán y la eficacia fue de 77%, la mortalidad fue del 4%; sin embargo, su limitación principal fue que no se comparó contra el esquema estándar de tratamiento en los pacientes con fiebre y neutropenia.²⁵

Existe un trabajo reciente en el cual emplearon ciprofloxacina como monoterapia en el tratamiento empírico en niños con cáncer, neutropenia de bajo riesgo y fiebre, con una eficacia del 89%. Sin embargo, no se efectuó un experimento, sino que se trató del estudio de una cohorte prospectiva, sin grupo control y el número de episodios incluidos fue reducido.³² Por estas razones se planteó la necesidad de realizar un estudio que sustente el empleo de la monoterapia antimicrobiana en este tipo de pacientes.

1. OBJETIVOS.

2.1 Objetivo general.

Comparar la eficacia y seguridad de la terapia antimicrobiana empírica con ciprofloxacina por vía bucal comparada contra ceftazidima/amikacina intravenosa en pacientes pediátricos con cáncer , neutropenia, de bajo riesgo y con fiebre.

2.2 Objetivos específicos.

2.2.1 Establecer la eficacia de la terapia antimicrobiana empírica con ciprofloxacina por vía bucal comparada contra ceftazidima/amikacina intravenosa en pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia, de bajo riesgo y con fiebre.

2.2.2 Comparar la frecuencia de efectos adversos en pacientes con terapia antimicrobiana empírica con ciprofloxacina por vía bucal con aquellos pacientes que reciban ceftazidima/amikacina intravenosa.

MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, ciego simple.

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO.

El estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del Instituto Mexicano del Seguro Social, el cual es un centro de atención médica de tercer nivel, que cuenta con 182 camas para hospitalización, 12 de ellas son de terapia intensiva pediátrica y 24 de cuidados intensivos neonatales. La mayoría de los pacientes presenta alguna enfermedad hemato-oncológica, renal o que requiere algún tipo de cirugía de alta especialidad, incluyendo transplante de órganos sólidos. Recibe a pacientes referidos de los estados de Chiapas, Morelos, Guerrero y Querétaro y de hospitales de segundo nivel del sur de la Ciudad de México.

PACIENTES.

Se incluyeron en el estudio a todos los niños con diagnóstico de leucemia aguda o tumor sólido en remisión completa, que tuvieran neutropenia grave, definida como la presencia de menos de 0.5×10^9 neutrófilos absolutos/L en sangre periférica, catalogados de **bajo riesgo** en función a los siguientes criterios: 1) Ausencia de un foco infeccioso, 2) Enfermedad hemato-oncológica en remisión 3) Cuenta de monocitos $>100/\text{mm}^3$ y 4) Ausencia de condiciones clínicas tales como: hipotensión, oliguria, alteración en el estado mental, taquipnea no relacionado con la fiebre, falla respiratoria o acidosis; hipercalcemia, sangrado incontrolable, falla cardíaca, renal o hepática.^{28,29} La fiebre se definió como una temperatura corporal ≥ 38.3 °C en una sola ocasión ó >38.0 °C en dos o más ocasiones durante un período de 12 horas.

El período de estudio estuvo comprendido entre el 1 de diciembre del año 2000 al 31 de enero del 2002.

No se incluyeron a aquellos pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los fármacos empleados; insuficiencia renal aguda o crónica (depuración de creatinina estimada menor al 50%); insuficiencia hepática (alanino-aminotransferasa cuatro veces por arriba de los valores normales); incapacidad para ingerir medicamentos por la vía bucal (por presencia de úlceras en boca, malabsorción intestinal, náusea severa, vómito), con serología positiva para virus de inmunodeficiencia humana, y los que recibían tratamiento con bicarbonato de sodio, calcio, magnesio, teofilina, aminofilina, didanosina, warfarina, probenecid o alopurinol por boca. Aquellos pacientes que recibieron antiácidos o sucralfato, se administraron 6 horas antes ó 2 horas después de haber ingerido la dosis de ciprofloxacina.

EVALUACIÓN INICIAL.

A los pacientes con cáncer cuyo motivo de ingreso fue la fiebre, se les realizó una evaluación inicial que incluyó historia clínica y examen físico completos, se tomó una muestra para biometría hemática. Una vez determinada la presencia de neutropenia grave, se obtuvieron al menos dos hemocultivos periféricos y, en su caso, uno a través de catéter venoso central; al mismo tiempo, se tomaron 1.0 mL de sangre para la determinación de PCR. Se solicitaron adicionalmente examen general de orina, urea, creatinina, albúmina sérica, bilirrubinas, aminotransferasas, γ -glutamyl transferasa, urocultivo y radiografía de tórax.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a través de sobres cerrados a recibir tratamiento antimicrobiano empírico con ceftazidima 150-200 mg/Kg/día IV dividida en 3 dosis más amikacina 20 mg/Kg/día IV en una sola dosis o ciprofloxacina 40 mg/Kg/día vía bucal dividida en 2 dosis. Las modificaciones al esquema antimicrobiano inicial las realizaron los médicos

tratantes de acuerdo a los cambios en la evolución del paciente y a los lineamientos del proyecto.

DESENLACE.

Ambos grupos de tratamiento fueron evaluados clínicamente por los investigadores cada 24 horas, al mismo tiempo que se verificaron los resultados de los hemocultivos, durante las primeras 72 horas de haber ingresado al estudio. Aquellos tratados con ciprofloxacina y que presentaron fiebre persistente más datos clínicos de respuesta inflamatoria en forma progresiva o aislamiento de una bacteria no sensible al antibiótico después de 72 horas, fueron considerados como fracasos y por lo tanto se les prescribió el tratamiento empírico estándar o el antibiótico específico para la bacteria aislada; la sola presencia de fiebre si el paciente clínicamente se mantenía estable, no fue condición absoluta para cambiar de tratamiento antes de haber transcurrido cinco días, ya que por consenso aquellos pacientes que persisten con fiebre sin foco infeccioso localizado y que han estado recibiendo antibióticos deben recibir ya sea vancomicina o anfotericina B de acuerdo a la sospecha de la etiología de la fiebre; esta última condición también se consideró fracaso terapéutico. Los pacientes tratados con el esquema empírico estándar y que reunían cualquiera de las condiciones antes mencionadas que para el grupo previo, también fueron considerados fracasos, por la necesidad de usar un esquema de antibióticos diferente. Antes de cualquier modificación en los esquemas antimicrobianos, se tomaron hemocultivos.

DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS.

La cohorte de pacientes fue dividida de acuerdo a los criterios establecidos por la *European Organization of Research and Treatment of Cancer y la Immunocompromised Host Society*:^{15,33}

Grupo I. *Infección clínica y bacteriológicamente documentada.*

Se definió como la presencia de bacteremia (hemocultivos positivos), ya

fuera causada por uno o varios organismos bacterianos, pero sin un sitio de infección no hematógono identificado; o bien, un sitio de infección microbiológicamente definido (neumonía, infección de vías urinarias, celulitis, etc.), con o sin bacteremia asociada.^{15,33}

Grupo II. *Infección clínicamente definida.* Respuesta clínica a los antimicrobianos (Sub-grupo IIa) o bien, sitio de infección identificado pero sin identificación del germen causal (Sub-grupo IIb);³³ Sólo se incluyeron los episodios diagnosticados como tal por el infectólogo tratante de cada paciente. El diagnóstico se sustentó con un nivel de PCR superior a >60 mg/L.¹²

Grupo III. *Fiebre no asociada a infección bacteriana o micótica.* Presencia de un episodio febril en ausencia de foco infeccioso o evidencia microbiológica de infección; remisión de la sintomatología sin asociación con el esquema de antibióticos; o cuando se determinó que el proceso febril era secundario a actividad neoplásica y la PCR era menor de 60 mg/L^{12,13,33}

SEGUIMIENTO.

Todos los pacientes permanecieron hospitalizados hasta la remisión de la fiebre. Los autores del trabajo vigilaron diariamente la evolución de cada paciente hasta su egreso. Se tomaron química sanguínea y pruebas de función hepática a los días 5 y 10 de tratamiento; la audiometría se repitió una vez concluido el esquema antimicrobiano. Siete días posteriores a la suspensión de los antimicrobianos, los pacientes fueron contactados por vía telefónica a fin de conocer su condición en ese momento.

EVALUACIÓN DE LA BIOMETRÍA HEMÁTICA.

Al momento de tomar las muestras de sangre para la biometría hemática, se realizó un frotis de sangre periférica, el cual se almacenó para su posterior evaluación por un hematólogo.

HEMOCULTIVOS.

Las muestras sanguíneas se inocularon en tubos con caldo de infusión cerebro-corazón suplementado con aminoácidos y carbohidratos (Bact-Alert, Organon Tecnika Corp.) y se incubaron a 37 °C, realizándose una resiembra a las 24 horas en medios de agar sangre, agar chocolate y agar MacConkey, con resiembra a los tres y siete días. Las cajas fueron incubadas a 37 °C en ambiente aeróbico y microaerofílico (agar chocolate). La identificación bacteriana se realizó de acuerdo a las normas internacionalmente aceptadas (American Society of Microbiology).³⁴ Los hemocultivos se consideraron negativos si después de diez días de incubación permanecieron sin desarrollo bacteriano.

DETERMINACIÓN DE PCR.

Se empleó la muestra sanguínea de 1 mL para el proceso de inmunonefelometría, para lo cual se requirió una muestra de 0.5 mL de plasma. La formación del complejo formado por anticuerpos específicos y PCR se detectó por refracción de luz por nefelometría (Nephelometer 100-analyzer, Behring Co., Marburg, Alemania), la cantidad de complejo fue medida en miligramos por litro.¹²

ANALISIS ESTADISTICO.

La información fue capturada en una hoja de colección de datos y posteriormente vaciada en una hoja de cálculo del programa SPSS 8.0 (SPSS, Inc, Chicago, Ill), en la cual se omitió la descripción del tipo de tratamiento empleado a fin de cegar la evaluación del investigador que realice el análisis.

Para conocer la distribución de las variables se calcularon sesgo, curtosis y prueba de Kolmogorov-Smirnov. En general, las variables cuantitativas no

tuvieron distribución normal, por lo que se utilizó estadística no paramétrica. Se empleó a la mediana (Md) y los límites intercuartílicos (Liq) como medidas de resumen. Los Liq son una medida de dispersión no paramétrica que permite incluir al 50% de las observaciones que se encuentran alrededor de la mediana (percentiles 25 – 75). Se estimaron IC_{95%} para proporciones.

Para comparar variables entre ambos grupos se emplearon la prueba U de Mann-Whitney y Kruskall-Wallis para variables cuantitativas y la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas.

Se calculó riesgo relativo (RR) e intervalos de confianza del 95% (IC_{95%}), para conocer el grado de asociación entre variables.

Se realizó análisis de sobrevida para estimación de desenlaces a través del tiempo, con el método de Kaplan-Meier, los resultados se compararon por medio de la prueba del Logaritmo del rango.

Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

RESULTADOS.

Pacientes.

Se incluyeron en total a 22 pacientes, 2 de los cuales presentaron más de un episodio de neutropenia y fiebre (n = 2 y 5). Trece fueron mujeres y 9 fueron hombres. La mediana para la edad fue de 7 años (Liq= 5 – 9). Tres pacientes cursaban con desnutrición de primer grado (14%) y el resto eran eutróficos (n= 19, 86%). Los diagnósticos más frecuentes fueron la Leucemia linfoblástica aguda (n= 8) y la Leucemia mieloblástica aguda (n= 5).

Episodios de fiebre y neutropenia.

Se incluyeron 27 episodios de fiebre y neutropenia. La mediana para la cuenta inicial de neutrófilos absolutos (NA) fue de 70/mm³ (Liq= 28 – 219). La mediana para la remisión de la fiebre fue de 2 días (Liq= 1 – 3) y la mediana para la cuenta de NA al momento de remisión de la fiebre fue de 267/mm³ (Liq= 77 – 542). La mediana para la PCR al ingreso fue de 6.5 mg/dL (Liq= 4.1 – 13.2).

Comparación de los esquemas de tratamiento.

Se asignaron a recibir ciprofloxacina por vía bucal a diez pacientes (Grupo 1) y a recibir ceftazidima más amikacina a 17 pacientes (Grupo 2). Al comparar ambos esquemas de tratamiento, no se encontraron diferencias significativas en el género (p = 0.28), la edad (p= 0.18), el diagnóstico de la enfermedad de base (p = 0.43), la cuenta de neutrófilos absolutos (144 [Liq= 61 – 205] vs. 46 [Liq= 6 – 249]; p = 0.24) o niveles de PCR al ingreso (5.8 [Liq= 2.6 – 9.8] vs. 7.3 [Liq= 6.4 – 19.9], p = 0.29), respectivamente.

Eficacia.

La eficacia de la terapia con ciprofloxacina fue del 80%, comparada con 71% de la combinación de ceftazidima mas amikacina (RR= 1.4, IC95% 0.38 – 5.0, p = 0.47).

Los fracasos que ameritaron modificación del esquema de antibióticos en el grupo de ciprofloxacina (n = 2) en un caso se relacionó a aislamiento microbiológico y en otro a persistencia de la fiebre. En el grupo de ceftazidima mas amikacina, 5 episodios ameritaron la modificación del esquema antimicrobiano; uno por aislamiento microbiológico y 4 por persistencia de la fiebre y de la neutropenia.

No se evidenció diferencia al comparar los días de remisión de la fiebre (2 [Liq= 1.5 – 2.5] vs. 2 [Liq= 1 – 4]; p = 0.94) o en la cuenta de neutrófilos absolutos al momento de la remisión de la fiebre (345 [Liq= 176 – 577] vs. 127 [Liq= 48 – 501]; p = 0.22). Ver figura 1.

En sólo dos casos se realizó la documentación microbiológica de la infección y en ambos casos se aisló *Staphylococcus coagulasa* negativo en al menos 2 hemocultivos.

Seguridad.

Ambos esquemas de tratamiento fueron tolerados por los pacientes. No se presentaron muertes durante el seguimiento.

Niveles de PCR de acuerdo a la clasificación de los episodios.

Los niveles de PCR fueron significativamente mayores en el grupo de episodios en que se documentó falta de respuesta al tratamiento (17 [Liq= 9 - 22] *vs.* 6.4 [Liq= 2.3 - 7.4] mg/dL, $p = 0.01$).

La mediana para los niveles de la PCR en el grupo de documentación microbiológica de la infección fue de 14.1 mg/dL, de 9.5 mg/dL en los casos de la infección clínicamente documentada y de 5.3 mg/dL en los casos de fiebre no relacionada con causas infecciosas ($p = 0.04$). Ver figura 2.

DISCUSION.

El origen de la fiebre en el paciente neutropénico constituye un problema diagnóstico y terapéutico. Dependiendo de la serie consultada, cerca del 70% de los pacientes en estas condiciones cursarán con infección; en el resto, la fiebre puede estar asociada con transfusiones, administración de quimioterápicos, antimicrobianos o necrosis tumoral. La fiebre puede ser el único signo de infección grave, dado que su respuesta inflamatoria es mínima o nula.¹²

La eficacia de los diversos esquemas de tratamiento empírico en el paciente neutropénico con fiebre es similar y su elección depende de la epidemiología microbiológica de cada centro hospitalario.^{10,11,15-25} Aunque los esquemas de antibióticos combinados tienen como ventajas un mayor espectro antibacteriano y disminución de la probabilidad de resistencia, se requiere del uso de venoclisis o catéteres, hospitalización, riesgo de infecciones nosocomiales, riesgo de efectos colaterales tóxicos por los antibióticos y sobreinfección por oportunistas. Por lo que se ha considerado la importancia de investigar la monoterapia como estrategia de tratamiento. Sus ventajas son la reducción de costos y disminución de los riesgos antes mencionados en el caso de la terapia múltiple.

La identificación de los pacientes en bajo riesgo de cursar con complicaciones infecciosas, ha dado la pauta para evaluar la eficacia del tratamiento ambulatorio. En un inicio se emplearon antibióticos administrados por vía parenteral.^{5,6,28} Sin embargo, con esta forma de tratamiento aún se requería del uso de catéteres de larga estancia y por lo tanto los únicos factores de riesgo que se modificaban eran los asociados a la estancia hospitalaria, sin modificarse el resto.⁵

El grupo de pacientes que se estudió en esta investigación, presentaba entidades hemato-oncológicas que reunieron criterios de bajo riesgo. La mayoría de ellos, con diagnóstico de leucemia, manifestaron siempre

neutropenia grave y cuentas de monocitos en su mayoría menores de 100/mm³. A pesar de que existe evidencia de una mayor frecuencia de complicaciones, se incluyeron 5 episodios de fiebre y neutropenia en pacientes con leucemia mielocítica y con una mediana para la cuenta de NA al ingreso de 56 (Liq= 31 - 313). Todos ellos, tuvieron recuperación clínica, aunque la eficacia con el primer esquema de tratamiento fue del 65% y fue en este grupo donde se realizó el aislamiento microbiológico de los dos casos con *Staphylococcus* (este hallazgo coincide con observaciones previas que enfatizan en la importancia de la evaluación inicial y el seguimiento, lo cual permite la detección de complicaciones y su tratamiento). Es evidente que en pacientes de bajo riesgo, la tasa de mortalidad es reducida.²⁹

El estudio de Talcott reportó el análisis de 261 episodios de neutropenia y fiebre, en el cual la frecuencia de complicaciones graves fue del 34% en el grupo de pacientes que desarrollaron fiebre mientras estaban hospitalizados, 55% en los pacientes con condiciones clínicas asociada, 31% en pacientes con enfermedad hemato-oncológica en recaída y del 2% en el grupo de pacientes externos sin ninguno de los factores incluidos en los grupos 2 y 3. Ninguno de los pacientes del grupo de bajo riesgo murió, en tanto la mortalidad en el resto de los grupos varió entre el 14 a 23%. Este modelo de evaluación del riesgo fue posteriormente analizado prospectivamente; las complicaciones médicas graves se observaron con mayor frecuencia en los pacientes de alto riesgo (34%; grupos 1, 2 y 3), mientras que en el grupo de bajo riesgo la frecuencia de complicaciones fue menor (5%, grupo 4), ($p < 0.001$).²⁹

La eficacia global de ambos esquemas de tratamiento en el presente estudio fue superior al 70%, tal y como se ha observado con otros esquemas de tratamiento. Con la limitación del número reducido de sujetos que se incluyeron en el estudio, la evaluación parcial de la eficacia de ambos tratamientos es equivalente. No se encontraron diferencias al comparar los días de remisión de la fiebre o en el desenlace.

La cuantificación de la proteína C reactiva para el diagnóstico de infección en el niño neutropénico y febril, ha generado controversia por deficiencias de tipo metodológico, selección de pruebas estadísticas no apropiadas a la distribución de las variables y falta de especificación de los criterios para la elección de los grupos control en diferentes estudios. En general, la evaluación de la PCR como prueba diagnóstica sólo se ha limitado al cálculo de las propiedades horizontales y verticales de la tabla (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo). Por otro lado, en algunos estudios los niveles de corte para su análisis no se seleccionaron en base a las observaciones directas de los pacientes, sino que se establecieron en forma arbitraria. Diversos autores han demostrado que a un nivel de corte de 60 mg/L, elegido por curvas operantes del receptor, la sensibilidad de PCR es del 94%, especificidad de 94% y valores predictivos superiores al 90%, los cuales mejoran al estratificar a los pacientes de acuerdo a la naturaleza de su enfermedad de base.¹² Es relevante comentar que en nuestros pacientes, los niveles de PCR fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes con episodios de fiebre y neutropenia en que se documentó falta de respuesta al tratamiento, relacionándose algunos con aislamiento microbiológico o con fracaso al esquema antimicrobiano inicial, con lo cual la titulación de PCR pudiera constituirse en una herramienta más que ayude al clínico en la decisión oportuna para modificar el tratamiento en aquellos pacientes con persistencia de la fiebre y títulos altos de PCR, además de la posibilidad de complicaciones asociadas a enfermedad infecciosa.

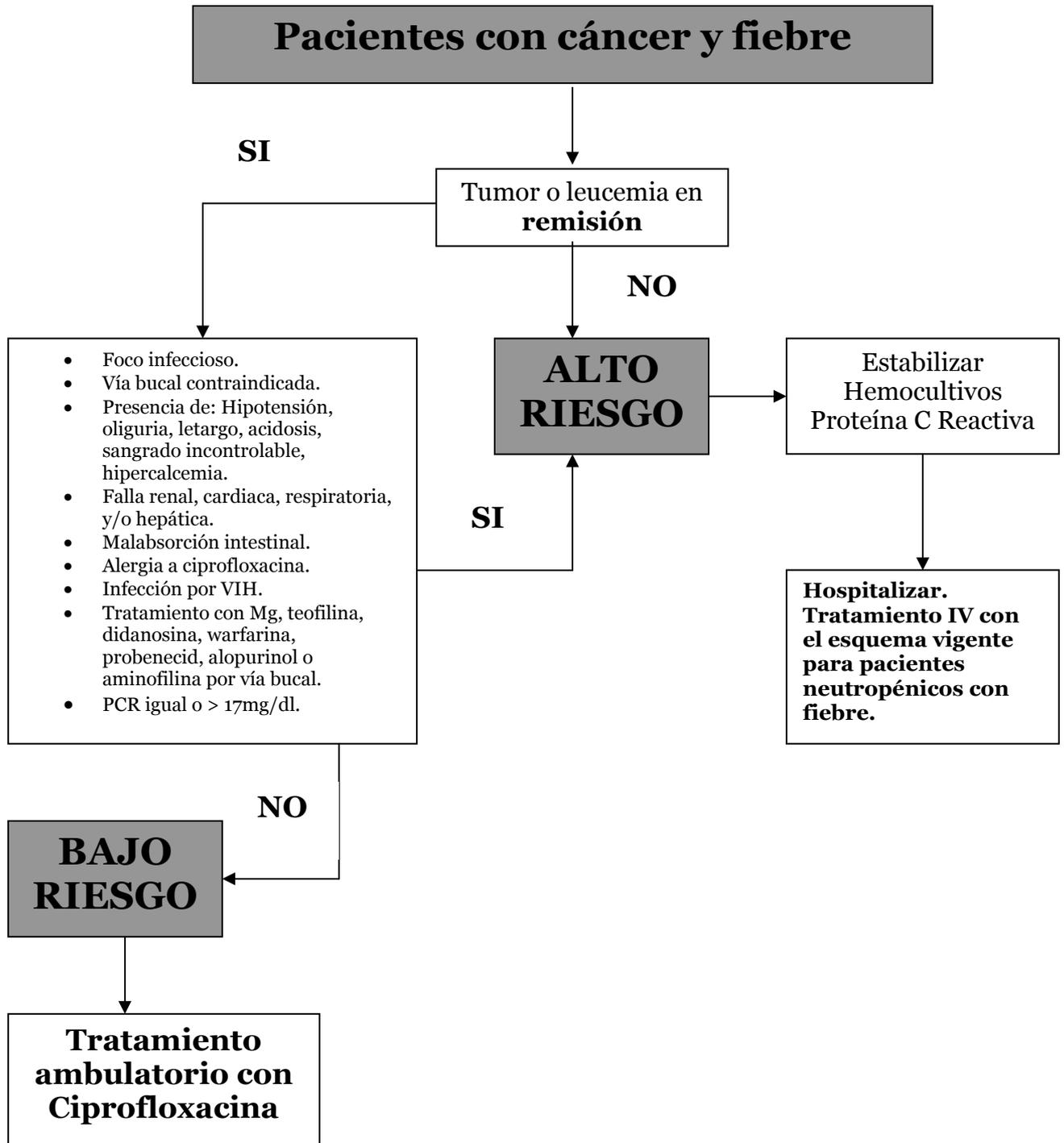
Es indispensable señalar que es necesario ampliar la evaluación de la eficacia y seguridad de ambos esquemas de tratamiento en una población mayor, que en el caso de este estudio se limitó al número reportado de los episodios al ser el total de ingresos durante el período de estudio en la unidad de investigación.

CONCLUSIONES.

1. Aunque la muestra es pequeña y los resultados son preliminares la eficacia obtenida en este estudio sugiere que los pacientes neutropénicos de bajo riesgo con fiebre pueden beneficiarse del tratamiento ambulatorio con ciprofloxacina, evitando el riesgo de la hospitalización.
2. Los niveles séricos de PCR igual o mayores a 17 mg/dl pueden auxiliar al clínico en la decisión del tratamiento hospitalario de los pacientes neutropénicos con fiebre. Incluyendo estos valores como un criterio más para considerar a los pacientes como de alto riesgo

1. RECOMENDACIONES.

Propuesta para la toma de decisiones en el tratamiento de los pacientes neutropénicos con fiebre.



BIBLIOGRAFIA.

1. Pizzo PA. **Infectious complications in the child with cancer. I. Pathophysiology of the compromised host and the initial evaluation and management of the febrile cancer patient.** J Pediatr 1981; 98: 341-54.
2. Chang JC. **Neoplastic Fever.** Arch Intern Med 1989; 149: 1728-30.
3. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesler R, Commers J. **Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes.** Medicine 1982; 161: 153 - 65.
4. Hughes WT, Townsend TR. **Nosocomial Infections in immunocompromised children.** Am J Med 1981; 70: 412 - 7.
5. Hathorn JW, Lyke K. **Empirical Treatment of Febrile Neutropenia: Evolution of Current Therapeutic Approaches.** Clin Infect Dis 1997; 24: S256-265.
6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. **1997 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained.** Clin Infect Dis 1997; 25: 551-573.
7. Santolaya ME, Villarroel M, Avendano LF, Cofre J. **Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study.** Clin Infect Dis 1997; 25: 92-7.
8. Solórzano-Santos F, Miranda-Novales MG, Díaz-Peña R, Bernaldez-Ríos R, Díaz-Bensussen S, Rivera-Márquez H, Díaz-Ponce H. **Amikacina en dosis única en niños neutropénicos con fiebre.** Rev Invest Clin 1996; 48: 13-18.
9. Jones GR, Konsler GK, Dunaway RP, Gold SH, Cooper HA, Wells RJ. **Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition.** J Pediatr 1994; 124: 703 - 8.
10. Miranda-Novales María Guadalupe, Belmont-Martínez Leticia, Villasís-Keever Miguel Angel, Penagos-Paniagua Martín, Bernaldez-Ríos Roberto, Solórzano-Santos Fortino. **Empirical antimicrobial therapy in pediatric patients with neutropenia and fever.** Arch Med Res 1998; 29: 331-335.

11. Hughes WT, Armstrongs D, Bodey HP, Feld R, Mandell GL, Pizzo PA. Infectious Diseases Society of America. **Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with unexplained Fever.** J Infect Dis 1990; 161: 381 - 96.
12. Penagos-Paniagua M, Villasís-Keever MA, Solórzano-Santos F. **C-Reactive Protein (CRP) is a Useful Marker in Suspected Infection in Children with Cancer, Severe Neutropenia and Fever.** J Clin Epidemiol 1998; 51: S14.
13. Santolaya MA, Cofre J, Beresi V. **C-reactive protein: A valuable Aid for the management of Febrile children with Cancer and Neutropenia.** Clin Infect Dis 1994, 18: 589 - 95.
14. González-Galnares M, Guiscafré-Gallardo H, Vargas-de la Rosa R, Bernaldez Ríos R, Farfán-Castro J, Barrón-Uribe C y cols. **Infección en el niño con inmunodeficiencia. Lineamientos sobre su prevención y asistencia.** Rev Méd IMSS 1983; 21: 207 - 16.
15. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. **Efficacy and Toxicity of Single Daily Doses of Amikacin and Ceftriaxone versus Multiple Daily Doses of Amikacin and Ceftazidime for Infection in Patients with Cancer and Granulocytopenia.** Ann Intern Med 1993; 119: 584 - 93.
16. Rolston KV, Berkey P, Bodey GP, Anaissie EJ, Khardori NM, Joshi JH, et al. **A Comparison of Imipenem to Ceftazidime With or Without Amikacin as Empiric Therapy in Febrile Neutropenic Patients.** Arch Intern Med 1992; 152: 283-91.
17. Winston DJ, Winston G, Bruckner DA, Gale RP, Champlin RE. **Controlled Trials of Double Beta-Lactam Therapy with Cefoperazone Plus Piperacillin in Febrile Granulocytopenic Patients.** Am J Med 1988; 85 (1^a) 21-30.
18. Bodey GP, Feinstein V, Elting LS, Anaissie EJ, Rolston KV, Khardori NM. **B-lactam Regimens for the Febrile Neutropenic Patient.** Cancer 1990; 65:9-16.
19. Shenep JL, Hughes WT, Roberson PK, Baker DK, Meyer WH, Gigliotti F. **Vancomycin, Ticarcillin, and Amikacin Compared with Ticarcilli-Clavulanate and Amikacin in the Empirical Treatment of Febrile, Neutropenic Children with cancer.** 1988; 319: 1053-58.
20. Stuart RK, Braine HG, Lietman PS, Sarak R, Fuller DJ. **Carbenicillin-Trimethoprim/Sulfamethoxazole Versus**

Carbenicillin-Gentamicin as Empiric Therapy of Infection in Granulocytopenic Patients. Am J Med 1980; 68:876-85.

21. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, Hiemenz J. **A Double-Blind Comparison of Empirical Oral and Intravenous Antibiotic Therapy for Low-Risk Febrile Patients with Neutropenia During Cancer Chemotherapy.** N Engl J Med 1999; 341: 305-11.
22. Cometta A, Calandra T, Gaya H. **Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer.** Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 1108-15.
23. Johnson PRE, Liu Yin JA, Tooth JA. **High dose intravenous ciprofloxacin in febrile neutropenic patients.** JAC 1990; 26: S101-7.
24. Johnson PRE, Liu Yin JA, Tooth JA. **A randomized trial of high-dose ciprofloxacin versus azlocillin and netilmicin in the empirical therapy of febrile neutropenic patient.** JAC 1992; 30:203-214.
25. Malik IA, Wajahat A, Karim M, Aziz Z, Khan A. **Feasibility of Outpatient Management of Fever in Cancer Patients With Low-Risk Neutropenia: Results of a Prospective Randomized Trial.** Am J Med 1995; 98:224-31.
26. Brogden RN, Campoli-Richards DM. **Cefixime a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use.** Drugs 1989; 38: 525-550.
27. Commers JR, Pizzo PA. **Empiric antifungal therapy in the management of the febrile-granulocytopenic cancer patient.** En: Nelson, Mc cracken. Pediatric Infectious Disease. Toronto. B:C. Decker Inc., 1985: 51.
28. Aquino VM, Tkzowski I, Buchanan GR. **Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer.** Clin Infect Dis 1997; 25: 74-8.
29. Uzun O, Anaissie EJ. **Outpatient therapy for febrile neutropenia: who, when and how?.** JAC 1999; 43: 317-20.
30. Pradhan KM, Arora NK, Jena A, Susheela AK, Bhan MK. **Safety of ciprofloxacin therapy in children: magnetic resonance images, body fluid levels of fluoride and linear growth.** Acta Paediatr 1995; 84: 555-60.

31. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré M, Gómez-Delgado A, Mendoza-Sánchez H, Garduño-Espinoza J, Martínez-García MC. **Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991)**. Bol Med Hosp Infant Mex 1995; 52: 507 - 16.
32. Aquino VM, Herrera L, Sandler ES, Buchanan GR. **Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer**. *Cancer* 2000; 88:1710-4.
33. Immunocompromised Host Society. **The Design, analysis and Reporting of clinical Trials on the Empirical Antibiotic Management of the neutropenic patient**. *J Infect Dis* 1990; 161: 397 - 401.
34. Murray RP, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH. **Manual of Clinical Microbiology**. 6th ed. Washington, D.C.: American Society of Microbiology Press; 1995.

ANEXOS

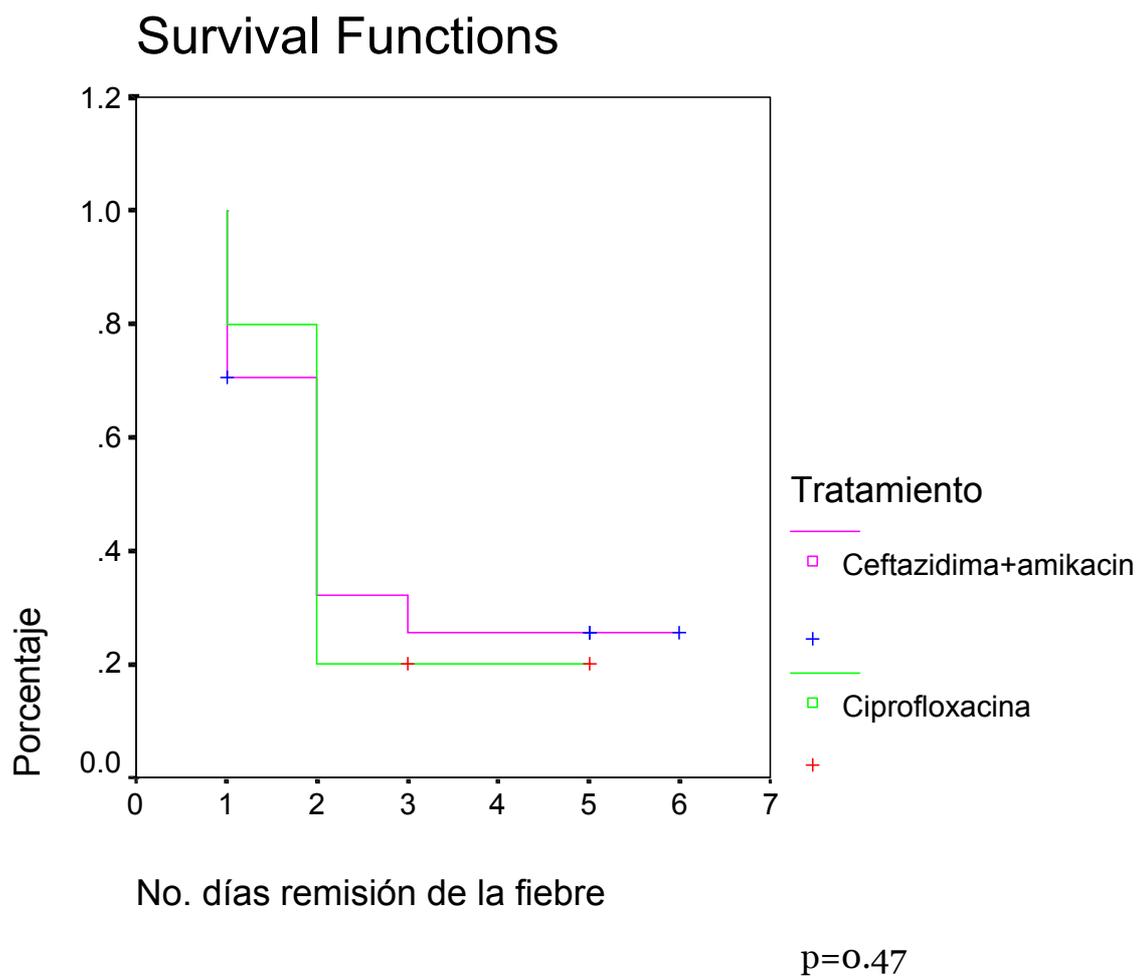


Figura 1. Día de remisión de la fiebre de acuerdo a los grupos de tratamiento.

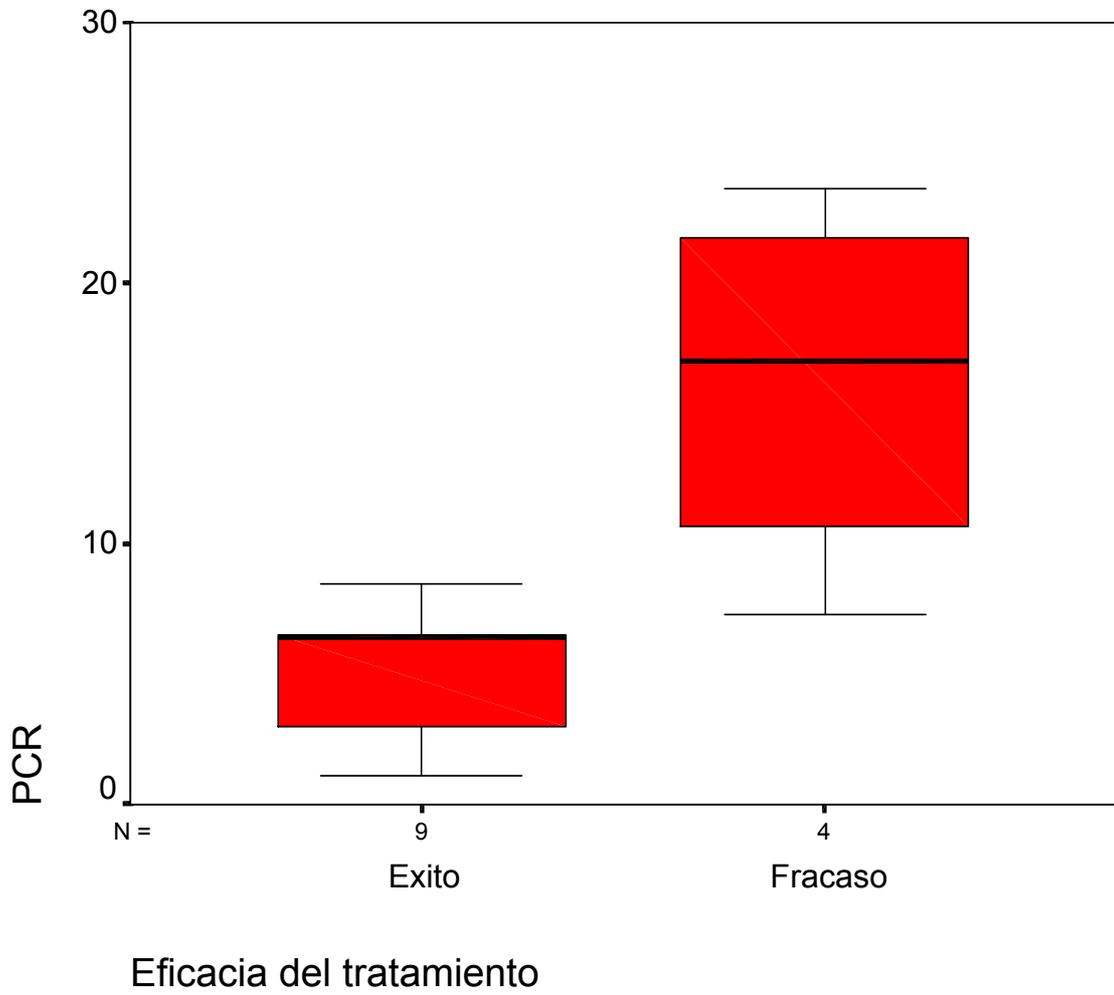


Figura 2. Niveles de la proteína C reactiva de acuerdo al desenlace final de los episodios.

Carta de consentimiento informado.

México, DF a ____ de _____ de _____.

A través de este conducto me permito informar que he aceptado que mi hijo (a) participe en el estudio **“Eficacia y seguridad de la terapia antimicrobiana empírica con ciprofloxacina por vía bucal comparada con ceftazidima/amikacina intravenosa en pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia de bajo riesgo con fiebre”**. Estoy enterado de que el propósito principal del proyecto es comparar la tasa de curación de la infección que ofrece un antibiótico administrado por la vía bucal contra la combinación de dos antibióticos administrados por vía intravenosa en niños con diagnóstico de tumores o leucemia de bajo riesgo, quienes deben recibir tratamiento con antimicrobianos cuando presentan descenso en los glóbulos blancos (neutrófilos) y tienen fiebre. Los investigadores del estudio son los doctores Juan Manuel Zaragoza Benítez, Humberto Díaz Ponce, Martín Penagos Paniagua, Fortino Solórzano Santos, Hugo Rivera Márquez y Roberto Bernaldez Ríos.

El estudio fue revisado y autorizado por el comité de enseñanza e investigación así como por el comité de ética del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del Instituto Mexicano del Seguro Social. La duración del estudio será de abril del 2000 a diciembre del 2001. He sido informado (a) de que la participación en el estudio es voluntaria y puedo abandonarlo sin que esto repercuta en mi atención futura. En tal caso mi hijo (a) recibirá el tratamiento que convencionalmente reciben los pacientes en estas condiciones. Si tengo alguna duda o pregunta acerca del estudio podré dirigirme con los médicos tratantes de mi hijo (a) para aclararlas. De la misma manera, se me ha ofrecido de que la información derivada del estudio tendrá un tratamiento absolutamente confidencial.

Los potenciales beneficios a corto plazo que puede ofrece el estudio serán disminuir los riesgos de infección nosocomial y los días de estancia intrahospitalaria. A largo plazo y de comprobarse la eficacia de la terapia por vía bucal, es posible que en los ingresos subsecuentes de mi hijo (a) se le maneje en forma ambulatoria. Los posibles efectos adversos al empleo de terapia antimicrobiana por vía bucal, serían diarrea, gastritis, alergias y dolor abdominal; en caso de que el tratamiento por vía bucal fracasara, se empleará el tratamiento intravenoso convencional.

En cualquiera de los esquemas de tratamiento será necesaria la toma de muestras de sangre y orina para conocer la evolución de mi hijo(a). En caso de que se requiera la valoración de otras especialidades, estas se realizarán. El estudio será sometido a una auditoría externa para conocer si la eficacia y seguridad de los medicamentos que se van a probar son adecuadas. Tanto el esquema antimicrobiano por vía bucal y por vía intravenosa han sido empleados en niños, demostrándose hasta el momento que son seguros y brindan una alta probabilidad de curación de la infección.

A t e n t a m e n t e.

(Padre o tutor)

(Testigo)

(Testigo)

Eficacia y seguridad de la terapia antimicrobiana empírica con ciprofloxacina comparada con cefotaxidima amikacina en niños con fiebre y neutropenia de bajo riesgo.
HOJA DE EFECTOS ADVERSOS.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Hospital de Pediatría del CMN "Siglo XXI"

Zaragoza-Benítez JM, Diaz-Ponce H, Solórzano-Santos F, Penagos-Paniagua MJ.

Escribase con tinta negra

**Paciente
No.:** _____

Cédula IMSS: _____

Episodio No.: _____

| Fecha evento | Categoría/Toxicidad | | Grado | *Atribución |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------|
| | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | ALLERGIA/INMUNOLOGIA | |
| | | | Reacción alérgica/hipersensibilidad (Incluyendo fiebre por drogas) | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | AUDITIVO | |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | SANGRE/MEDULA OSEA | |
| _____ | | | Hemoglobina (Hb) | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | Leucocitos (total WBC) | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | Neutrófilos/granulocitos (ANC/AGC) | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | Plaquetas | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | Transfusión: plaquetas. | 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | Transfusión: paquete globular. | 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | CARDIOVASCULAR (ARRITMIA) | |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | CARDIOVASCULAR (GENERAL) | |
| _____ | | | Infarto-isquemia cardiaca. | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | Función ventricular izquierda. | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | Hipotensión | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | COAGULACION | |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | SINTOMAS CONSTITUCIONALES | |
| _____ | | | Fatiga | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | Pérdida de peso | 1 2 3 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |

* Atribución: No relac 1 El efecto adverso (toxicidad) no se relaciona con el agente(s) investigado.
 Improbable 2 El efecto adverso (toxicidad) se relaciona dudosamente con el agente(s) investigado.
 Posible 3 El efecto adverso (toxicidad) puede estar relacionado con el agente(s) investigado.
 Probable 4 El efecto adverso (toxicidad) es probablemente relacionado con el agente(s) investigado.
 Definitivo 5 El efecto adverso (toxicidad) está claramente relacionado con el agente(s) investigado.

| Fecha evento | Categoría/Toxicidad | | Grado | *Atribución |
|--------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|
| | Sí | No | | |
| | PIEL | | | |
| | | Alopecia | 1 2 | 1 2 3 4 5 |
| | | Rash/descamación | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | Urticaria | 1 2 3 | 1 2 3 4 5 |
| | | | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | Sí | No | | |
| | ENDOCRINO | | | |
| | | | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | Sí | No | | |
| | GASTROINTESTINAL | | | |
| | | Anorexia | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | Deshidratación | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | Diarrea | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | Disfagia, esofagitis, odinofagia | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | Nausea | 1 2 3 | 1 2 3 4 5 |
| | | Estomatitis/esofagitis (mucositis oral/faringea) | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | Vómito | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | Sí | No | | |
| | HEMORRAGIA | | | |
| | | Hemorragia/sangrado con trombocitopenia grado 3 or 4 | 1 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | Hemorragia/sangrado sin trombocitopenia grado 3 or 4 | 1 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | Sí | No | | |
| | HEPATICO | | | |
| | | Bilirrubinas | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | GGT | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | TGO (AST) | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | TGP (ALT) | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | Sí | No | | |
| | INFECCION/FIEBRE Y NEUTROPENIA | | | |
| | | Infección relacionada a catéter. | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | Fiebre y neutropenia (Fiebre de origen desconocida sin infección clínica ni microbiológicamente documentada. | 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | Infección (documentada clínica o microbiológicamente) con neutropenia grado 3 o 5. | 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | Infección sin neutropenia. | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | | | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |

* Atribución: No relac 1 El efecto adverso (toxicidad) no se relaciona con el agente(s) investigado.
 Improbable 2 El efecto adverso (toxicidad) se relaciona dudosamente con el agente(s) investigado.
 Posible 3 El efecto adverso (toxicidad) puede estar relacionado con el agente(s) investigado.
 Probable 4 El efecto adverso (toxicidad) es probablemente relacionado con el agente(s) investigado.
 Definitivo 5 El efecto adverso (toxicidad) está claramente relacionado con el agente(s) investigado.

| Fecha evento | Categoría/Toxicidad | | Grado | *Atribución |
|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------|
| | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | LINFATICO | |
| _____ | | | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | METABOLICO/LABORATORIO | |
| _____ | | | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | MUSCULOESQUELETICO | |
| _____ | | | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | 1 2 3 4 5 | 1 2 3 4 5 |
| | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | NEUROLOGICO | |
| _____ | | | Neuropatía-craneal. | 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | Neuropatía-motor. | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | Neuropatía-sensitivo. | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | OCULAR/VISUAL | |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | DOLOR | |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | PULMONAR | |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | RENAL/GENTOURINARIO | |
| _____ | | | Creatinina | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |
| | <input type="checkbox"/> Sí | <input type="checkbox"/> No | MALIGNIDAD SECUNDARIA | |
| _____ | | | | 1 2 3 4 5 1 2 3 4 5 |

* Atribución:

| | | |
|------------|---|------------------------------------------------------------------------------------------|
| No relac | 1 | El efecto adverso (toxicidad) no se relaciona con el agente(s) investigado. |
| Improbable | 2 | El efecto adverso (toxicidad) se relaciona dudosamente con el agente(s) investigado. |
| Posible | 3 | El efecto adverso (toxicidad) puede estar relacionado con el agente(s) investigado. |
| Probable | 4 | El efecto adverso (toxicidad) es probablemente relacionado con el agente(s) investigado. |
| Definitivo | 5 | El efecto adverso (toxicidad) está claramente relacionado con el agente(s) investigado. |