



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**Comparación del tratamiento con
piperacilina/tazobactam vs. piperacilina/tazobactam más
amikacina como esquema empírico inicial en pacientes
pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
INFECTOLOGÍA**

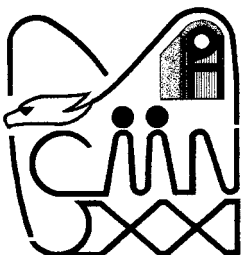
Presenta:

DR. DANIEL OCTAVIO PACHECO ROSAS

Tutores:

Dra. María Guadalupe Miranda Novales

Dr. Leoncio Peregrino Bejarano



MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Colaboradores

Dr. Roberto Bernaldez Ríos.

Jefe de Departamento de Hematología, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI

Dr. Hugo Rivera Márquez

Jefe de Departamento de Oncología. Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI.

JURADO:

Dr. Fortino Solórzano Santos

Presidente.-

Dr. Miguel Angel Villasís Keever

Jefe del Departamento de Educación e Investigación en Salud

Dr. Humberto Díaz Ponce

Sinodal.-

Dra. Gloria Huerta García

Sinodal.-

Dr. Guillermo Vázquez Rosales

Sinodal.-

Dra. María Guadalupe Miranda Novales

Tutora.-

Dr. Leoncio Peregrino Bejarano

Tutor.-

AGRADECIMIENTOS

A todo el personal del Hospital de Pediatría que colaboró para que este estudio pudiera llevarse a cabo.

Al Dr. Miguel Ángel Villasís por su asesoría para realizar el análisis estadístico.

ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	8
JUSTIFICACIÓN	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
HIPÓTESIS Y OBJETIVO	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
RESULTADOS	21
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS	31
ANEXO 1	39
ANEXO 2	41

RESUMEN

Introducción: El abordaje terapéutico tradicional de los pacientes pediátricos con cáncer, durante un episodio de fiebre y neutropenia, incluye el ingreso hospitalario para aplicación de antimicrobianos de amplio espectro hasta asegurar que la infección está resuelta. Las modalidades terapéuticas incluyen terapia combinada con y sin aminoglucósido. Esta última se ha evaluado en adultos y se prefiere debido a la menor toxicidad. Los estudios en niños son escasos. **Objetivo:** Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con piperacilina/tazobactam en comparación con piperacilina/tazobactam más amikacina en pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia.

Tipo de estudio: Diseño-ensayo clínico controlado.

Material y métodos: Se incluyeron pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia candidatos a recibir tratamiento antimicrobiano parenteral. Se aleatorizaron en dos grupos: el grupo A, que recibió tratamiento con piperacilina/tazobactam y el grupo B, que recibió piperacilina/tazobactam más amikacina. Se consideró como falla terapéutica a la persistencia de fiebre por más de 96 horas, cualquier modificación al esquema inicial y defunción secundaria a la infección. Se registraron el número de sobreinfecciones (presencia de una nueva infección durante el tratamiento con respuesta inicial) y recaídas (reingreso por un nuevo evento de fiebre y neutropenia en los siguientes 30 días posteriores a la resolución del primero). Los pacientes con sepsis grave no fueron incluidos. Aquellos con identificación de bacilos gram-negativos multirresistentes ó de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivos se eliminaron. Se consideró nefrotoxicidad al incremento en la creatinina sérica dos veces por arriba del valor basal. El tamaño de la muestra se estimó mediante la fórmula de equivalencia de Pocock, requiriéndose un total de 120 pacientes por grupo.

Análisis: Se utilizó estadística descriptiva. Para estadística inferencial se empleó chi-cuadrada para diferencia de proporciones (Mantel-Haenszel) y prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. Se realizó análisis multivariado tipo regresión logística para controlar las variables de confusión que pudieran influir en la respuesta al tratamiento.

Resultados: En 12 meses se incluyeron 102 episodios, 51 en cada modalidad de tratamiento. 37 episodios fueron excluidos y/o eliminados. La mediana para la edad fue de 6.5 años. El 53% se presentaron en pacientes con leucemia. En 14/102 (13.7%) episodios se tuvo identificación microbiológica. En 51 episodios se documentó focalización de la infección y en 51 el origen de la fiebre no fue identificado. La distribución del tipo de episodios fue similar en ambos grupos. En el grupo A hubo 8 fallas (15.68%), cinco por fiebre persistente, dos por modificación al tratamiento antimicrobiano y una defunción. En el grupo B se presentó falla en 6 episodios (11.76%), cuatro por fiebre persistente y dos episodios requirieron cambio de tratamiento. Hubo un total de 10 recaídas (6 y 4 en cada grupo) y dos sobreinfecciones (una por grupo). No se encontró diferencia significativa en la respuesta terapéutica entre ambos grupos ($p=0.82$, RR 1.08 IC 95% 0.56 – 2.06). Se registró un evento adverso atribuido a la administración de antimicrobiano (exantema) en cada grupo. No se documentó nefrotoxicidad. Se realizó análisis multivariado para identificar factores asociadas a respuesta desfavorable (falla, recaída, sobreinfección, defunción), y las únicas variables que resultaron estadísticamente significativas independientemente de la modalidad de tratamiento empleada, fueron la presencia de aislamiento microbiológico (RR 6.42, IC 95% 1.735-21.04 $p = 0.005$) y la leucemia mielode (RR 1.604, IC 95% 1.018-2.527, $p=0.042$).

Conclusiones: en este informe preliminar, no se encontró diferencia significativa al comparar ambos tratamientos. No se registraron efectos adversos en pacientes que recibieron aminoglucósido. Los pacientes con una infección con identificación microbiológica y leucemia mielode tienen mayor probabilidad de tener una respuesta terapéutica desfavorable ante un episodio de neutropenia y fiebre.

Palabras clave: fiebre y neutropenia, cáncer, tratamiento antimicrobiano empírico.

ABSTRACT

Introduction: traditional therapeutic approach for pediatric patients with cancer, fever and neutropenia includes hospital treatment for administration of parenteral broad-spectrum antimicrobial, till the infection has resolved. Antimicrobial regimens include combinations with and without aminoglycoside. The latter has been sufficiently evaluated in adults, and it is preferred because the lower toxicity. Studies in children are scarce. **Objectives:** to evaluate the effectiveness and security of the treatment with piperacillin/tazobactam plus and without amikacin in pediatric patients with cancer, fever and neutropenia.

Design: controlled clinical trial.

Material and methods: patients with cancer, fever and neutropenia with criteria to be treated with parental antimicrobial treatment were included. The group was aleatorized in arm A, who received piperacillin/tazobactam and arm B, who received piperacillin/tazobactam plus amikacin. Response to therapy were considered adequate if remission of the fever was observed at 96h and improved in the clinical signs of infection (if present). Any modification to the initial empirical treatment was considered a therapeutic failure. Causes of therapeutic failure were divided in: persistence of fever, modifications or addition of other antimicrobials to initial treatment (with or without microbiological identification) and death secondary to infection. The number of superinfections (occurrence of a new infection during initial treatment) and relapses were recorded. A relapse was considered if the patient developed a new episode of fever and neutropenia requiring hospitalization during the next 30 days after completing the treatment for the first episode. Patients with severe sepsis were not included and patients with infection due to non-fermentative gram-negative rods were eliminated. Nephrotoxicity was considered if a two-fold increase was observed for the basal creatinine serum level. Size sample was calculated with the equivalence formula according to Pocock, requiring a total of 120 patients per group.

Statistical Analysis: descriptive statistics, and for inferential analysis Mantel-Haenszel and Fisher exact test. Multivariate analysis was performed to control confusion variables (logistic regression).

Results: in 12 months 102 episodes were included, 51 in each arm of the study. 37 episodes were excluded or eliminated. Median for age was 6 years. In 53% the underlying diagnosis was acute leukemia. In 14/102 (13.7%) episodes a microbial etiologic agent was identified. 51 episodes corresponded to clinical focalized infection, and 51 were classified as unexplained fever. Distribution of episodes was similar in both arms. In arm A, 8 episodes failed to respond (15.68%), five with persistent fever, in three the treatment was modified and one patient died. In arm B, the treatment failed in 6 episodes (13.72%), four with persistent infection and two with treatment modifications. A total of ten relapses and two superinfections were recorded. There was not statistical significant difference in the therapeutic response in both arms ($p=0.82$, RR 1.08 IC 95% 0.56 – 2.06). One adverse effect (rash) occurred in each arm. None patient developed nephrotoxicity. Multivariate analysis were performed to identify risk factors associated to inadequate response (failure, relapse, superinfection, death), and the independent statistically significant variables were the presence of a microbiological infection (RR 6.42, IC 95% 1.735-21.04 $p = 0.005$) and myeloid leukemia (RR 1.604, IC 95% 1.018-2.527, $p=0.042$).

Conclusions: in this preliminary report there was no statistical significant difference when comparing both treatments. Adverse effects were not found in the aminoglycoside arm. Patients with a microbiological infection and myeloid leukemia are at higher risk of having an unfavorable therapeutic response during an episode of fever and neutropenia.

Key words: fever and neutropenia, cancer, antimicrobial empirical treatment.

INTRODUCCIÓN

El abordaje terapéutico tradicional de los pacientes pediátricos con cáncer, durante un episodio de fiebre y neutropenia, incluye el ingreso hospitalario para aplicación de antimicrobianos de amplio espectro hasta asegurar que la infección asociada se encuentre remitida [1,2]. Esto ha permitido que exista una reducción de la mortalidad asociada a infecciones graves, sobre todo en pacientes de este grupo etáreo [3]. Diferentes investigadores alrededor del mundo concuerdan que este manejo agresivo en la etapa pediátrica es el más apropiado, a pesar de los riesgos durante la hospitalización [4-7]

Debido a que los signos y síntomas de inflamación son mínimos o están ausentes en los pacientes gravemente neutropénicos [8], la identificación de un proceso infeccioso en este tipo de pacientes es difícil. Aproximadamente en el 50% de los casos se localiza la infección y sólo en un 20% de ellos se identifica el agente etiológico causante de la misma [9].

En la mayoría de los centros hospitalarios del primer mundo, las bacterias Gram-positivas son responsables de ~60%-70% de las infecciones documentadas microbiológicamente en los episodios de neutropenia y fiebre, ya que la mayoría de los pacientes cuentan con un dispositivo intravascular permanente [9,10]. En otros sitios, la proporción de infecciones debido a bacterias Gram-negativas (particularmente *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp) es superior, atribuyéndose a ellas una morbilidad y mortalidad mayor, pero que son susceptibles de manejo antimicrobiano específico [11,12].

En la selección inicial del esquema antimicrobiano por vía parenteral, para el paciente neutropénico febril se recomendó hasta la década de los 80's, el uso de un betalactámico con propiedades anti-pseudomónicas más un aminoglucósido. A favor de la terapia combinada con aminoglucósido se propuso la existencia del efecto sinérgico potencial contra algunos bacilos Gram-negativos y una posible disminución de la emergencia de cepas resistentes durante el tratamiento [9,13-16].

Sin embargo, durante todos estos años se efectuaron ensayos clínicos controlados donde se comparó el uso de terapias en combinación con aminoglucósido o solas, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Las últimas guías publicadas para el manejo de los pacientes con neutropenia y fiebre, recomiendan la monoterapia par tratamiento de episodios no complicados en estos pacientes, con un buen nivel de evidencia (A-1) [9,17-26]. El agente seleccionado debe tener cobertura contra los patógenos habituales y emergentes, y de manera más importante, debe ser activo frente a los microorganismos que tienen el riesgo mas elevado de ocasionar una infección bacteriana rápidamente progresiva y de curso fatal; particularmente bacilos gram-negativos no fermentadores y *Streptococcus viridans* [27]. Es importante señalar que en su mayoría, los esquemas no ofrecen cobertura contra *Staphylococcus* meticilino-resistentes, que si bien su frecuencia es mayor en países desarrollados, no se relacionan con una letalidad elevada.

Las cefalosporinas de tercera o cuarta generación (ceftazidima o cefepime), así como el uso de un carbapenémico (imipenem-cilastatina o meropenem) pueden ser utilizados exitosamente como monoterapia [28-30]. Piperacilina-tazobactam se ha estudiado también como una alternativa adecuada de tratamiento en este tipo de pacientes [18,31-33]. Este agente es estable contra beta-lactamasas (grupo 1 de Bush) que degradan a las cefalosporinas de tercera generación y ha mostrado similar eficacia al administrarse solo o con aminoglucósido [18].

El uso de monoterapia en comparación con terapia combinada utilizando aminoglucósido como esquema empírico inicial en pacientes neutropénicos febriles, ha sido el objetivo de varios meta-análisis. En el realizado por Furno y cols, concluyen que el uso de monoterapia es igualmente efectivo que la combinación, incluso para pacientes con neutropenia muy grave y en los que se documenta bacteriemia [34]. En el efectuado por Paul y cols, se analizó el tratamiento de 7462 pacientes para evaluar la efectividad de la terapia combinada (beta-lactámico y aminoglucósido) en comparación de monoterapia (beta-lactámico solo), para paciente neutropénico febril con cáncer, y se concluyó que el uso de monoterapia con betalactámico de amplio espectro, fue ligeramente mejor, comparado con la combinación (RR1.17, IC 95% 0.98-1.38) [32]. Las sobreinfecciones bacterianas o fúngicas,

los porcentajes de falla terapéutica y la tasa de letalidad se presentaron con igual frecuencia entre ambos grupos. En el análisis por subgrupos, se observó una ventaja significativa con el empleo de monoterapia para pacientes con infección documentada y aquellos con neoplasia hematológica. Finalmente, en otro metanálisis elaborado por Safdar y cols, concluyen que con el uso de terapia combinada para el tratamiento de bacteriemias por microorganismos Gram-negativos no ofrece ventajas con relación a la supervivencia, excepto en los casos que ocurra infección por *Pseudomonas aeruginosa* o por microorganismos multirresistentes, situación en la que debe emplearse más de un antimicrobiano para asegurar un tratamiento efectivo [36]. Cabe resaltar, que de los estudios que fueron incluidos en estos meta-análisis, solamente en cuatro se incluyen pacientes pediátricos.

Además de los resultados anteriores, desde hace algunos años, se ha puesto en duda el impacto de la terapia combinada sobre la emergencia de bacterias resistentes y el efecto sinérgico de las combinaciones de antimicrobianos [37-41].

Así actualmente, el uso de monoterapia como esquema empírico inicial en pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia, debe ser considerada como una alternativa en los centros hospitalarios donde se atienden estos pacientes, tomando en cuenta los factores de riesgo para desarrollo de infección bacteriana invasiva (IBI), la epidemiología local y los patrones de resistencia [27,42-45]. Parece ser que el riesgo mayor para un paciente que recibe monoterapia, sería que tuviera una infección por un microorganismo Gram-negativo multirresistente o por *Pseudomonas spp.* En este caso, el tratamiento debe ser modificado en forma inmediata al tener el resultado del cultivo [36].

La nefrotoxicidad por aminoglucósidos puede presentarse entre el 8-26% de los pacientes que los reciben, y es resultado de la retención ávida del fármaco en las células tubulares proximales, condicionando la formación de complejos lisosomales fosfolipídicos, que eventualmente se rompen e inician la muerte celular. Después de varios días de su uso, surge un defecto en la capacidad de concentración del riñón, aparición de proteinuria leve, formación de cilindros granulosos y hialinos, y finalmente disminución de la filtración glomerular [46,47].

Se ha atribuido que la fase no oligúrica de la insuficiencia renal puede ser precipitada por los efectos que ejercen los aminoglucósidos en la porción distal de la nefrona. En raras ocasiones, aparece necrosis tubular aguda y grave, pero el dato más frecuente es el aumento leve de la creatinina plasmática (0.5 a 2 mg/dL) y en muy contadas ocasiones aparecen hipokalemia, hipocalcemia e hipofosfatemia. La nefrotoxicidad es exacerbada por cualquier condición que reduzca el flujo renal y por la administración simultánea de medicamentos tales como diuréticos de asa, ciclosporina, cisplatino, vancomicina y anfotericina, entre otros [48].

En relación a neutropenia y fiebre, la toxicidad renal es más frecuente en pacientes que reciben aminoglucósido como parte de la terapia combinada sin influir el hecho de que se administre una vez al día: en la revisión sistemática realizada por Paul y cols., la nefrotoxicidad se presentó en 61 casos (2.2%) de 2723 episodios tratados sin aminoglucósido, comparado contra 140 casos (5.1%) de 2717 episodios que lo recibieron como parte de terapia combinada ($p = 0.00001$) [35].

La definición de nefrotoxicidad atribuida a aminoglucósidos más comúnmente empleada en los estudios clínicos, es cuando se presenta una disminución del 50% o más del valor de depuración de creatinina basal o bien al haber un incremento de 0.4-0.5 mg/dL del valor de creatinina sérica basal [17,20]. De igual forma, la mayoría de la información acerca de la nefrotoxicidad proviene de estudios en adultos.

En el Hospital de Pediatría de CMN, Siglo XXI, se atienden pacientes hemato-oncológicos que invariablemente cursan con episodios de neutropenia y fiebre. Los tratamientos empleados en la última década han sido carbenicilina más amikacina y ceftazidima más amikacina, con resultados similares en cuanto a efectividad (50-60%) [49]. Recientemente debido a la elevada frecuencia de enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro ampliado en el hospital, fue necesario modificar el esquema terapéutico para reducir el uso de ceftazidima [50,51] como una estrategia para disminuir la presión selectiva de este antimicrobiano, y así limitar la persistencia y diseminación de la resistencia, principalmente del género *Klebsiella* [52,53].

El tratamiento actual es a base de piperacilina/tazobactam más amikacina que se utiliza a partir de 2005 y que progresivamente ha sustituido a ceftazidima. Durante 2005 de todos los episodios de neutropenia y fiebre (171), se tuvo identificación microbiológica en 31(18%), el 70% fue por enterobacterias (22/31), en cuatro episodios hubo aislamiento de *Pseudomonas* spp., y en cinco se identificaron Gram-positivos. Las enterobacterias y *Pseudomonas* spp. aisladas en el HPCMNSXXI después de la introducción de piperacilina/tazobactam a finales de 2004 han tenido una resistencia menor al 20% [54].

La mayoría de los ensayos clínicos que evalúan la efectividad de la terapia sin utilizar aminoglucósido se han realizado en adultos, y la información es escasa en niños. Esto ha llevado a sugerir esta modalidad como posiblemente útil, en vez de establecer una recomendación basada en evidencias. En la mayoría de los centros hospitalarios que atienden a pacientes pediátricos con cáncer se utilizan tratamientos antimicrobianos de amplio espectro que incluya una cobertura contra bacilos-gram negativos no fermentadores. El esquema se decide de acuerdo a la epidemiología local y el uso de aminoglucósido es aún la conducta más generalizada. Considerando que las recomendaciones actuales apoyan el uso de tratamiento antimicrobiano sin aminoglucósido para pacientes con neutropenia y fiebre, es necesario evaluar esta modalidad terapéutica para establecer su efectividad y seguridad en los pacientes con cáncer que son atendidos en el HPCMNSXXI.

JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Pediatría del CMN SXXI es una UMAE que atiende pacientes hemato-oncológicos para su estudio y manejo multidisciplinario; uno de los motivos más frecuentes de hospitalización de estos pacientes es un episodio de fiebre y neutropenia, lo cual implica el uso de antimicrobianos de amplio espectro, actualmente en forma de terapia combinada, sin embargo, considerando los resultados en pacientes adultos, es posible que el tratamiento con monoterapia sea igual de efectivo y más seguro.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento con piperacilina/tazobactam comparado con piperacilina/tazobactam más amikacina en pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia?

HIPÓTESIS

La efectividad del tratamiento con Piperacilina/tazobactam como esquema empírico para pacientes pediátricos con neutropenia y fiebre será similar al uso de Piperacilina/tazobactam más amikacina, pero más seguro (10% de diferencia).

OBJETIVO

Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con piperacilina/tazobactam en comparación con piperacilina/tazobactam más amikacina en pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación del Hospital de Pediatría, registrado con el número 2005/3603/87 y recibe apoyo por el Fondo para el Fomento de la Investigación Médica del IMSS (2006/1A)/I/060).

DISEÑO

Ensayo clínico controlado aleatorizado.

Universo de estudio: pacientes hemato-oncológicos atendidos en la UMAE Hospital de Pediatría que presentaron un evento de neutropenia asociada a fiebre de enero a diciembre de 2006.

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes de 1 mes a 16 años 11 meses.
2. Que ingresaron por un episodio de neutropenia y fiebre, o que lo presentaron durante su hospitalización.

Criterios de Exclusión:

1. Que tuvieran insuficiencia renal aguda o crónica previo al estudio
2. Que tuvieran sepsis grave o choque séptico, así como datos clínicos de colon neutropénico.
3. Que hubieran recibido esquema antimicrobiano 96 horas previas.
4. Que tuvieran antecedente de reacción alérgica a alguno de los antimicrobianos empleados.
5. Que tuvieran antecedente de un episodio de neutropenia y fiebre en los 30 días previos.

Criterios de Eliminación:

1. Pacientes que fallecieron antes de 96 horas sin poder evaluar la respuesta al tratamiento.
2. Pacientes que se encontraran recibiendo esquema sin amikacina y se les identificara en hemocultivos *Pseudomonas aeruginosa* o un bacilo-Gram-negativo multirresistente.
3. Pacientes en quienes se realizaron modificaciones de tratamiento antimicrobiano sin haber criterio de falla terapéutica y sin haber sido consultados los cambios con el grupo de investigación responsable.

Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo	Escala de medición
Modalidad de tratamiento: 1) con aminoglucósido 2) sin aminoglucósido	Tratamiento antibacteriano, de amplio espectro, con cobertura para bacilos Gram-negativos, incluyendo <i>Pseudomonas</i>	1)Piperacilina/tazobactam sin amikacina (grupo A) 2)Piperacilina/tazobactam con amikacina (grupo B)	Independiente	Cualitativa nominal
Falla terapéutica	Se consideró falla si el paciente persistió con fiebre, datos clínicos de infección al 5º. día de tratamiento, o bien en los que se modificó el esquema empírico inicial	Se consideró falla si el paciente persistió con fiebre, datos clínicos de infección al 5º. día de tratamiento, o bien en los que se modificó el esquema empírico inicial	Dependiente	Cualitativa nominal
Nefrotoxicidad.	Alteraciones de la función renal secundarias al uso de medicamentos.	Incremento $\geq 0.5\text{mg/dL}$ del valor basal de la creatinina sérica	Dependiente	Cualitativa nominal
Sobreinfección	Infección diferente a la inicial y que se presentara durante el transcurso del tratamiento o bien dentro de los siguientes 7 días de haberse concluido.	Infección diferente a la inicial y que se presentara durante el transcurso del tratamiento o bien dentro de los siguientes 7 días de haberse concluido	Universal	Cualitativa nominal
Recaída	Nuevo episodio de fiebre y neutropenia que se presentó en los siguientes 30 días de haber finalizado el tratamiento antimicrobiano indicado por un episodio de fiebre y neutropenia.	Nuevo episodio de fiebre y neutropenia que se presentó en los siguientes 30 días de haber finalizado el tratamiento antimicrobiano indicado por un episodio de fiebre y neutropenia.	Universal	Cualitativa nominal
Edad	Periodo de tiempo comprendido entre el nacimiento de una persona hasta la fecha actual	Tiempo comprendido entre el nacimiento del paciente hasta la fecha en la que se incluye al estudio expresado en meses	Universal	Cuantitativa discontinua
Género	Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer	Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer evaluado por su aspecto externo	Universal	Cualitativa nominal.
Estado nutricional	Condición clínica determinada por la relación existente entre la estatura, talla y velocidad de crecimiento del individuo	Condición clínica determinada por la relación existente entre la estatura, talla y velocidad de crecimiento del paciente en estudio expresado en grados: 1) sin desnutrición 2) desnutrición leve 3) desnutrición moderada 4) desnutrición grave	Universal	Cualitativa ordinal
Fiebre	Presencia de temperatura corporal con medición axilar $\geq 38.3^\circ\text{C}$ o un registro sostenido $\geq 38^\circ\text{C}$ por más de una hora	Medición de temperatura corporal con medición $\geq 38.3^\circ\text{C}$ o un registro sostenido $\geq 38^\circ\text{C}$ por más de una hora	Universal	Cuantitativa continua

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo	Escala de medición
Neutropenia	Número de neutrófilos absolutos en sangre periférica (que comprende la determinación de polimorfonucleares, bandas, mielocitos y metamielocitos) ≤ 500 células/mm ³ , o bien ≤ 1000 células/mm ³ y que de manera anticipada se esperara un descenso a ≤ 500 neutrófilos/mm ³ en los siete días siguientes	Cuenta de neutrófilos ≤ 500 células/mm ³ en sangre periférica al momento del ingreso o bien ≤ 1000 células/mm ³ y que de manera anticipada se esperara un descenso a ≤ 500 neutrófilos/mm ³ en los siete días siguientes	Universal	Cuantitativa discontinua.
Enfermedad subyacente	Entidad nosológica de tipo neoplásico que afecta al paciente en estudio	Tipo de neoplasia que afecta al paciente confirmada por estudio histopatológico	De confusión	Cualitativa nominal
Infección clínicamente documentada	Ubicación de un proceso infeccioso en el paciente identificado con base a los hallazgos obtenidos por anamnesis y exploración física, apoyado en estudios de laboratorio y gabinete	Ubicación de un proceso infeccioso en el paciente identificado con base a los hallazgos obtenidos por anamnesis y exploración física, apoyado en estudios de laboratorio y gabinete	De confusión	Cualitativa Nominal
Infección microbiológicamente documentada	Infección en la cual se tiene identificación microbiológica del agente etiológico.	Infección en la cual se tiene identificación microbiológica del agente etiológico.	De confusión	Cualitativa Nominal.
Fiebre de origen desconocido	Condición clínica en la cual no es posible identificar el origen de la infección y los estudios microbiológicos son negativos en un paciente con fiebre y neutropenia	Condición clínica en la cual no es posible identificar el origen de la infección y los estudios microbiológicos son negativos en un paciente con fiebre y neutropenia	De confusión	Cualitativa nominal

Selección de los pacientes y aleatorización

Se incluyeron a todos los pacientes hemato-oncológicos que presentaron neutropenia asociada a fiebre y que cumplieron los criterios de inclusión. Se solicitó carta de consentimiento informado a los padres o tutores para poder ingresar al protocolo, informándoles de la naturaleza del mismo y sus posibles riesgos (Anexo 1).

El tratamiento fue asignado a los pacientes de acuerdo al día en que iniciaran tratamiento antimicrobiano. Se indicó el tratamiento antimicrobiano designado como modalidad A (piperacilina/tazobactam) para aquellos pacientes que iniciaron tratamiento empírico los días martes, jueves, sábado y domingo; y los lunes, miércoles y viernes se asignó como tratamiento la modalidad B (piperacilina/tazobactam más amikacina). Los pacientes podían ingresar en más de una ocasión al estudio siempre y cuando fuera el

intervalo de tiempo entre un episodio y otro fuera mayor a 30 días. La dosis empleada de piperacilina/tazobactam fue de 300mg/kg/día con base a la piperacilina dividido en 4 dosis; sin exceder como dosis máxima 13g/día (3.375 gramos/dosis). La dosis de amikacina fue de 20 mg/kg/día cada 24 horas, sin exceder 1.5g/día. Todos los antimicrobianos fueron administrados por vía intravenosa, las infusiones se realizaron en un lapso de 20-30 minutos.

Evaluación clínica y de laboratorio

Se realizó una historia clínica completa y examen físico al momento del ingreso de cada paciente al estudio. Se solicitó a su ingreso, determinación de biometría hemática, proteína C reactiva (PCR), química sanguínea, examen general de orina y dos hemocultivos periféricos, estos últimos tomados de dos sitios de venopunción diferentes con intervalo de 30 minutos entre cada uno y al inicio del tratamiento antimicrobiano. Todos los pacientes fueron evaluados cada 24 h por el tesista para registrar los cambios en su estado clínico. Las modificaciones y duración del tratamiento que fueron necesarias se realizaron por uno de los investigadores (LPB), tomando las decisiones de acuerdo a las guías de manejo vigentes para paciente con episodio de neutropenia y fiebre [9,55]. La información obtenida se recabó en hojas de recolección de datos. Para los microorganismos aislados a partir de los cultivos tomados, se realizó su identificación de acuerdo a las recomendaciones internacionales y se determinó el valor de la concentración mínima inhibitoria mediante prueba de dilución seriada en agar. Los valores de corte para establecer resistencia se tomaron de acuerdo a las recomendaciones del CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute). [56]

Clasificación de los episodios de neutropenia y fiebre y criterio de respuesta terapéutica

Los episodios febriles fueron clasificados como: (i) infecciones documentadas microbiológicamente con o sin bacteriemia, (ii) infecciones documentadas clínicamente y (iii) como fiebre de origen oscuro [57].

Se consideró como respuesta terapéutica cuando la fiebre remitió dentro de los primeros 5 días de iniciado el tratamiento o bien cuando los signos clínicos de infección en caso de estar presentes no progresaron o se resolvieron. Se consideró como falla al tratamiento cuando: (i) hubo persistencia de la fiebre por más de 96 h, (ii) cualquier modificación al tratamiento empírico inicial (incluyendo medicamentos antivirales o antifúngicos) en pacientes con o sin aislamiento microbiológico y (iii) si el paciente falleció a consecuencia de la infección primaria. Durante el desarrollo del estudio se registraron también el número de recaídas, definida como un nuevo episodio de fiebre y neutropenia en los siguientes 30 días de haber resuelto el episodio previo, y la presencia de sobreinfecciones, definida como infección secundaria, diferente a la inicial, y que se presentó durante el transcurso del tratamiento o bien dentro de los siguientes 7 días de haberse concluido. Se consideró violación al protocolo a las modificaciones realizadas al tratamiento inicial cuando no existía criterio de falla terapéutica o cuando los cambios realizados no se basaron en las guías de manejo vigentes y sin haber sido consultados con el grupo de investigación responsable.

Nefrotoxicidad

Se registró el nivel de creatinina sérica del paciente, antes de recibir el esquema antimicrobiano correspondiente, a los 7 días (o bien a su egreso) y al final del tratamiento. Se consideró nefrotoxicidad al existir incremento de 0.5 mg/dL en el valor de la creatinina sérica basal del paciente mientras recibió tratamiento con antimicrobianos.

Otros efectos adversos

Se registraron todos los efectos secundarios que se presentaron en el paciente durante su tratamiento y la relación con los medicamentos empleados se clasificó en poco probable, posible y probable, así mismo se estableció la gravedad del efecto adverso ocurrido (Anexo 2). [51].

Tamaño de muestra

El número de muestra fue calculado de acuerdo a la fórmula de Pocock [59] para ensayos de equivalencia, tomando en cuenta una probabilidad de efectividad de 55%, con un delta de 25%, un alfa de 0.05 y beta de 0.8, requiriéndose un total de 120 episodios de fiebre y neutropenia por grupo, incluyéndose un 20% más por posibles pérdidas.

Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva. Para estadística inferencial se empleó chi-cuadrada para diferencia de proporciones (Mantel-Haenszel) y prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. Se realizó análisis multivariado tipo regresión logística para controlar las variables de confusión que pudieran influir en la respuesta al tratamiento.

Aspectos Éticos

Se siguieron los principios éticos emitidos en la declaración de Helsinki, las pautas normadas por la Organización Mundial de la Salud, y las recomendaciones de la Ley General de Salud del título quinto correspondiente a investigación en salud. El estudio se consideró categoría II (investigación con riesgo mayor al mínimo) por ser un ensayo clínico aleatorizado. Se requirió aprobación por el comité de ética del Hospital y se solicitó consentimiento informado por parte de los padres o tutores del paciente.

RESULTADOS

Durante el período comprendido de enero a diciembre del 2006 se registraron 135 eventos de neutropenia y fiebre ocurridos en 81 pacientes, un total de 102 episodios fueron incluidos y se asignaron de manera aleatoria para recibir una de las modalidades de tratamiento antimicrobiano empírico: piperacilina/tazobactam (Grupo A) o piperacilina/tazobactam más amikacina (Grupo B), asignándose 51 episodios para cada grupo.

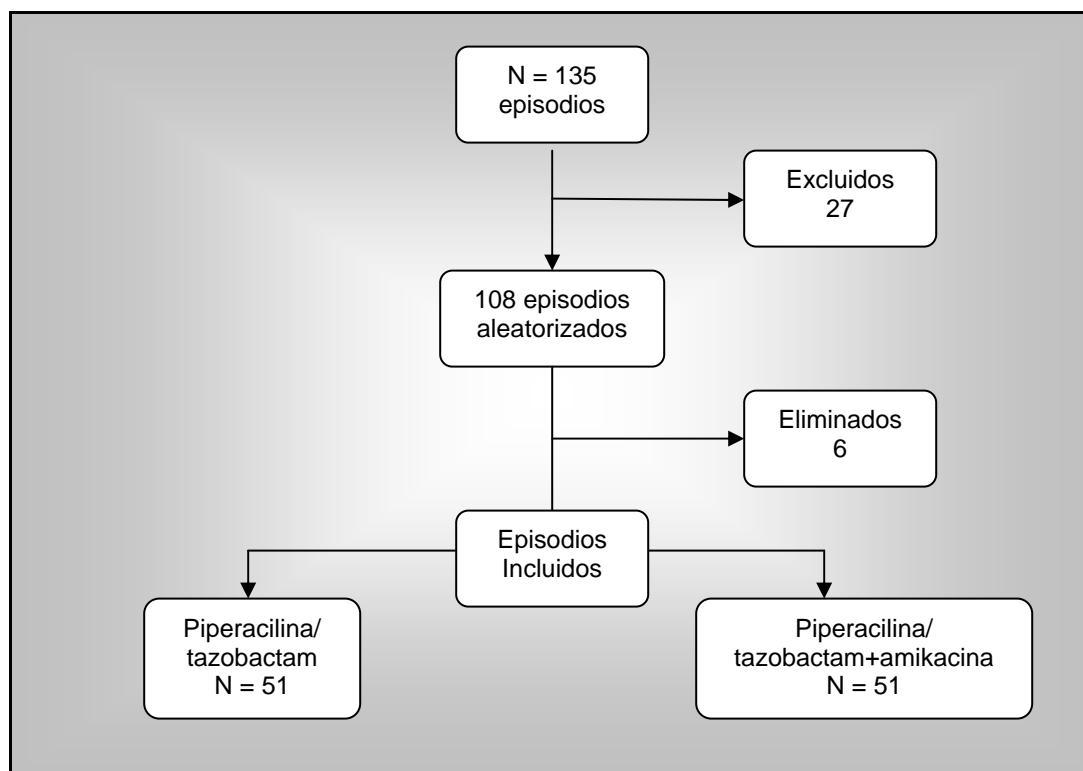


Fig. 1. Distribución de los episodios de neutropenia y fiebre ocurridos en el período de estudio.

Las causas de exclusión y eliminación de los 27 pacientes fueron las siguientes: por antecedente de episodio previo de neutropenia y fiebre en los treinta días anteriores 15 casos, 10 casos por haber recibido antimicrobianos en las 96 horas previas y 2 por tener evidencia de infección relacionada a catéter permanente y que al inicio recibieron vancomicina. Se eliminaron 2 pacientes por aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en el grupo A, 3 casos por violaciones al protocolo y un paciente por defunción (desequilibrio hidroelectrolítico grave) en las primeras 48 h de su ingreso.

Con relación a las características de los episodios no se observó diferencia estadísticamente significativa para las variables demográficas, ni para otras variables como enfermedad subyacente, presencia de catéter venoso central o (CVC), o desnutrición (cuadro 1).

Cuadro 1. Características generales de los episodios de acuerdo a la modalidad de tratamiento empleado.

Característica	Piperacilina/ tazobactam (Grupo A) N = 51	Piperacilina/ tazobactam + amikacina (Grupo B) n = 51	Valor de p*
Edad (mediana e intervalo en años)	6 (0.5-15)	8 (1-16)	0.574
No. de episodios con hombres/mujeres	21/30	23/28	0.631
No. (%) episodios en pacientes con desnutrición	19 (37.2)	18 (35.2)	0.665
Tipo de Neoplasia			
Leucemia	26 (51%)	28 (55%)	0.915
Tumor sólido	24 (47%)	17 (33%)	
Linfoma no Hodgkin	0	5 (16%)	
Histiocitosis	1 (2%)	1 (2%)	
No. (%) episodios con catéter permanente	5 (10)	11 (21.5)	0.957

* chi-cuadrada de Mantel-Haenszel y prueba exacta de Fisher.

De manera global, en el 36% de los episodios se encontró una infección clínicamente documentada, y solamente en el 14% se identificó un agente etiológico microbiológico (cuadro 2). No hubo diferencia estadística en la distribución de los episodios de acuerdo a la modalidad de tratamiento p=0-55.

**Cuadro 2. Distribución de los episodios de neutropenia
y fiebre en cada grupo de tratamiento.**

Tipo	Grupo A (n= 51)	Grupo B (n= 51)	Total (n=102)
Fiebre de origen desconocido	25 (49%)	26 (51%)	51 (50%)
Infección clínicamente documentada	20 (39%)	17 (33%)	37 (36%)
Infección microbiológicamente documentada	6 (12%)	8 (16%)	14 (14%)

Las infecciones clínicamente documentadas se distribuyeron en vías aéreas superiores (11 episodios), cavidad oral (7 episodios), aparato gastrointestinal (7) piel y tejidos blandos (6), vías áreas bajas (4), un caso de infección urinaria y un episodio de sepsis abdominal (apendicitis grado IV).

En 12 episodios se logró documentar a un agente etiológico, identificándose un total de 14 microorganismos: once a partir de hemocultivos, dos de cultivo de lavado broncoalveolar (en un mismo paciente), uno por punción aspiración y uno en cultivo de orina. Los microorganismos gram-positivos ocuparon un 50% de los aislamientos, gram-negativos un 43% y *Candida albicans* el 7% (Cuadro 3). Ningún paciente con catéter permanente tuvo identificación microbiológica.

Cuadro 3. Agentes etiológicos de acuerdo a origen de aislamiento.

Microorganismo	Origen	Grupo A	Grupo B
<i>Staphylococcus aureus</i>	Hemocultivos periféricos	1	2
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>	Punción aspiración	0	1
<i>Streptococcus</i> del grupo <i>viridans</i>	Hemocultivos periféricos	0	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	Urocultivo	1	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Hemocultivo periférico	2	0
<i>Escherichia coli</i>	1 Hemocultivo periférico (grupo A) 1 Hemocultivo de catéter temporal (grupo B)	1	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Hemocultivo periférico y catéter temporal	0	1
<i>Moraxella spp.</i>	Hemocultivo periférico	0	1
<i>Candida albicans</i> y <i>Streptococcus spp.</i>	Lavado broncoalveolar	1	0
TOTAL		6	8

Respuesta terapéutica

De los 102 episodios incluidos, se presentó falla al esquema empírico inicial por fiebre persistente en 9 de ellos: 5 en el grupo A vs. 4 en el grupo B (9.8% vs 7.8%) sin haber diferencia estadísticamente significativa entre ambos (RR 0.94 IC 95% 0.82-1.07, $p=0.34$). El tiempo promedio de remisión de la fiebre en estos pacientes fue de 8 días con un rango de 5 a 12.

El tratamiento empírico se modificó en 2 pacientes de cada grupo por identificación microbiológica; en el grupo A las dos bacterias recuperadas fueron *S. aureus* y *Klebsiella pneumoniae*, y en el grupo B los agentes recuperados fueron *Streptococcus* del grupo *viridans*.

Se presentó una defunción en el grupo A en un paciente con LLA-L1 y Sx. de West de reciente diagnóstico, la muerte se atribuyó a neumonía con aislamiento de *Candida albicans* y *Streptococcus* spp. en lavado broncoalveolar. En el grupo B no hubo defunciones. El porcentaje total de falla para el grupo A y B fue de 15.68% y 11.76% respectivamente (RR 1.08 IC 95%0.56 – 2.06 p=0.82)

Se registraron cuatro recaídas en el grupo A y seis en el B. De este subgrupo, en 6/10 casos se tuvo recuperación microbiológica en el episodio subsecuente, y ocurrió una defunción relacionada a infección micótica invasiva documentada histopatológicamente.

Se presentó una sobreinfección en cada grupo (una flebitis y una bacteremia), con aislamiento de *SCN* y *K. pneumoniae* respectivamente. En total se agregaron diferentes antibacterianos (imipenem, vancomicina, ciprofloxacina) y antimicóticos en 15 episodios (anfotericina B, fluconazol).

Análisis univariado

Se analizaron los factores que pueden influir en la respuesta terapéutica de un episodio de neutropenia y fiebre. Los factores analizados fueron edad menor a 5 años, desnutrición, presencia de catéter permanente, tipo de neoplasia, determinación de PCR \geq 40 mg/L al ingreso e identificación microbiológica de la infección. En este análisis univariado, se encontró a la proteína C reactiva \geq a 40 mg/L y la identificación microbiológica como factores de riesgo para falla.

Cuadro 4. Análisis univariado de los factores que influyen en la falla terapéutica.

Variable	Valor de p*	RR IC 95%
Edad menor a 5 años	0.87	0.990 (0.687-1.427)
Desnutrición	0.46	0.78 (0.41-1.5)
Catéter permanente instalado	0.58	1.56 (0.48-5.056)
Proteína C reactiva \geq 40 mg/L al ingreso	0.001	1.013 (0.407-2.517)
Identificación microbiológica	0.002	7.0 (2.088-23.46)
Leucemia	0.058	
Modalidad de tratamiento	0.34	0.94 (0.82-1.07)

*chi- cuadrada de Mantel-Haenzsel o exacta de Fisher.

El análisis multivariado se realizó con la finalidad de analizar los factores que pudieran influir en una respuesta desfavorable, incluyendo las fallas, modificaciones, sobreinfecciones, recaídas y muerte secundaria a la infección. Las dos únicas variables que resultaron estadísticamente significativas independientemente de la modalidad de tratamiento empleada, fue la presencia de una infección microbiológicamente documentada (RR 6.42, IC 95% 1.735-21.04 $p = 0.005$) y la leucemia mieloide (RR 1.604, IC 95% 1.018-2.527, $p=0.042$).

Nefrotoxicidad y efectos adversos

No se registró nefrotoxicidad (medianas para Cr sérica basal y final 0.6 mg/dL intervalo 0.4-1.2). En cada uno de los grupos se reportó un evento adverso que consistió en exantema.

DISCUSIÓN

La terapia antibacteriana en la modalidad de monoterapia en pacientes pediátricos con episodios de neutropenia y fiebre representa una alternativa factible, siendo las potenciales ventajas de su uso una disminución en los costos de tratamiento, así como una menor frecuencia de efectos adversos relacionados al empleo del aminoglucósido.

Los resultados del presente estudio demuestran de manera preliminar, que el porcentaje de éxito terapéutico al comparar ambas modalidades de tratamiento empírico para episodios de neutropenia y fiebre en niños con cáncer, fueron similares (84% vs. 88%). Este porcentaje es superior a lo registrado previamente, cuando los tratamientos empleados fueron carbenicilina o ceftazidima más amikacina [49]. Una posible explicación es que el número de episodios incluidos en las categorías fiebre de origen desconocido (50%), e infección clínicamente documentada (36%) constituyen casi el 90% de los episodios tratados. Se conoce desde hace varias décadas, que la respuesta es mejor en este tipo de episodios. En pacientes pediátricos, predominan las infecciones localizadas vías respiratorias superiores, piel y tejidos blandos, y enfermedades diarreicas agudas, condiciones que habitualmente se resuelven sin complicaciones, y que también contribuyen al número de pacientes que tienen adecuada respuesta al inicio de tratamiento antimicrobiano.

El porcentaje global de aislamiento microbiológico fue menor a lo reportado en series internacionales (20-25%) [17, 18, 22, 55]; en un estudio publicado previamente de nuestro centro hospitalario (33.3%) [49] y en una serie nacional en pacientes adultos (35%) [60]. Destaca el aislamiento de gram-positivos, en especial *Streptococcus* del grupo viridans, pero que corresponde a lo informado en años recientes para este tipo de pacientes [9,15, 61]. Si bien todos a excepción de un episodio con identificación microbiológica tuvieron una proteína C reactiva al momento del ingreso mayor a 90 mg/L (48-474 mg/L), es de hacer notar que 45 pacientes sin aislamiento (51%) tuvieron una proteína C reactiva mayor a 60mg/L, lo cual indicaría la presencia de una infección bacteriana que no fue posible documentar mediante los métodos de cultivo habituales. Esto destaca la necesidad de contar con otro tipo de pruebas más sensibles (detección de antígenos bacterianos, pruebas moleculares, serología, inmunofluorescencia, entre otros) para incrementar la posibilidad de poder identificar el agente etiológico del episodio de fiebre atribuido a infección.

La principal causa de falla al tratamiento fue por fiebre persistente (n=9), con un tiempo promedio de remisión de 8 días. En este subgrupo, las modificaciones al tratamiento se realizaron con base a las condiciones clínicas de cada paciente y la decisión de los médicos tratantes. Aún es necesario estandarizar el tratamiento para los pacientes que presentan falla, ya que no en todos los casos se agregó antifúngico sistémico (de acuerdo a la recomendación de la Guía Diagnóstica Terapéutica del servicio), y los antibacterianos que se utilizaron en los segundos esquemas también fueron diversos (vancomicina, quinolonas, carbapenémicos).

Por otro lado, cobra relevancia la cantidad de pacientes que tuvieron una recaída, ya que en el 60% de estos se presentó infección microbiológicamente documentada así como una defunción relacionada a infección micótica invasiva. Considerando este comportamiento es necesario establecer recomendaciones precisas para los pacientes que reingresan al hospital por una recaída, ya que deben ser evaluados por el Infectólogo en todos los casos. En ese momento, ya que el paciente ha cursado con neutropenia severa por un tiempo prolongado, es obligado descartar la participación de hongos (levaduras y hongos filamentosos) y ofrecer una cobertura específica oportuna para evitar complicaciones graves incluyendo la muerte.

Respecto a la seguridad de ambas modalidades de tratamiento, hasta el momento no se ha documentado nefrotoxicidad, y en general la incidencia de efectos adversos en cada grupo de estudio ha sido muy baja (1.9%).

Con casi el 50% de la muestra requerida incluida en el estudio, no se encontró diferencia estadísticamente significativa para ambas modalidades de tratamiento. De los resultados que arroja el análisis multivariado, incluyendo todos los eventos de desenlace, la infección microbiológicamente documentada se asoció a un mayor riesgo de falla; comportamiento similar a lo observado en un estudio previo [49]. A pesar de utilizar el antimicrobiano específico de acuerdo al perfil de susceptibilidad, la respuesta clínica es poco satisfactoria, y el paciente recibe hasta 3 esquemas diferentes de tratamiento. A semejanza de otros estudios, se destaca también el tipo de tumor como un factor de riesgo para un desenlace con falla o defunción [18,62-64], cuando el paciente padece de una leucemia mieloide.

Durante el estudio se registraron algunas dificultades, como la falta de toma de proteína C reactiva en las primeras 48h para los pacientes que ingresan durante los fines de semana, ya que es una muestra que no se procesa de rutina; el tiempo que transcurre entre el ingreso del paciente al servicio de admisión continua, la toma de los estudios de laboratorio necesarios, los hemocultivos y el inicio de tratamiento antimicrobiano (hasta 5 horas), y los diferentes esquemas de tratamiento que se indican aún cuando el paciente tiene historia reciente de administración de antimicrobianos.

También es necesario considerar los cambios en la epidemiología local, en especial participación de *Streptococcus* del grupo *viridans*, que previamente no se había registrado en los pacientes del hospital; lo que parecería sugerir que debiera contemplarse desde el inicio de tratamiento empírico una cobertura específica contra este microorganismo. Sin embargo, es preferible identificar tempranamente en el paciente los factores de riesgo para presentar bacteriemia o infecciones graves por este agente y ofrecer un tratamiento oportuno; evitando así el uso indiscriminado de antibióticos que favorece principalmente el desarrollo de resistencia antimicrobiana [61,65].

Los dos casos con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en el grupo A se eliminaron debido a la recomendación derivada de los metaanálisis de ofrecer terapia antibacteriana combinada como tratamiento empírico inicial; al concluir el estudio se incluirán estos casos y los subsecuentes que se presenten en el análisis de intención a tratar.

Ya que se trata de un estudio de equivalencia es necesario concluirlo para completar el tamaño de muestra calculado, para aseverar que los pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia, pueden recibir tratamiento empírico sin aminoglucósido, con los mismos resultados en cuanto a seguridad y eficacia. La principal limitante del estudio es la forma de aleatorización de los pacientes. El método que actualmente se empleó no garantiza que todos los pacientes tengan la misma oportunidad de recibir uno u otro tratamiento, sin embargo, al efectuar los análisis de la distribución de los pacientes en cada grupo, no se encontró diferencia significativa.

CONCLUSIONES

El tratamiento con piperacilina/tazobactam, sin amikacina parece ser eficaz y seguro en pacientes con neutropenia y fiebre. Esto brinda ventaja potencial en lo que respecta a la menor toxicidad y costo. Esperamos completar el tamaño de muestra para establecer una recomendación definitiva para este centro hospitalario.

REFERENCIAS

1. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979;67:194-200.
2. Pizzo PA, Rubin M, Firefield A, Walsh TJ. The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr* 1991;119:676-94.
3. Hann I, Viscoli C, Paesmans M, Gaya H, Glauser M, A comparison of outcome from febrile neutropenic episodes in children compared with adults: results from EORTOC studies. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group (IATCG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTOC). *Br J Haematol* 1997;99:580-8.
4. Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999;341:893-900.
5. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41 (suppl D):65-80
6. Link H, Bohme A, Cornely OA, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients –guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2003;82 (suppl 2):S105-S117
7. García Rodríguez JA, Gobernado M, Gomis M, et al. Guía clínica para la evaluación y tratamiento del paciente neutropénico con fiebre. *Rev Esp Quimioter* 2001;14:75-83
8. Sickles EA, Greene WH, Wiernik PH. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975;135:715-9

9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-751
10. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-32.
11. Rolston KVI, Tarrand JJ. *Pseudomonas aeruginosa*-still a frequent pathogen in patients with cancer: 11-year experience at a comprehensive cancer center. *Clin Infect Dis* 1999;29:463-4
12. Sepkowitz KA, Brown AE, Armstrong D. Empirical therapy for febrile, neutropenic patients: persistence of susceptibility of gram-negative bacilli to aminoglycoside antibiotics. *Clin Infect Dis* 1994;4:136-44.
13. Eliopoulos GM, Eliopoulos CT. Antibiotic combinations should they be tested? *Clin Microbiol Rev* 1988;1:139-156.
14. De Jongh CA, Joshi JH, Newman KA. Antibiotic synergism and response in gram-negative bacteremia in granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986;80 (Suppl 5C):96-100.
15. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999;29 :490-4
16. Klastersky J, Zinner SH. Synergistic combinations of antibiotics in gram-negative bacillary infections. *Rev Infect Dis* 1982;4:294-8
17. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986;315:552-8

18. Del Favero A, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001;33:1295-301.
19. Engervall P, Kalin M, Dornbusch K, et al. Cefepime as empirical monotherapy in febrile patients with hematological malignancies and neutropenic: a randomized, single-center phase II trial. *J Chemoter* 1999;11:278-86.
20. 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. *Antimicrob Agents Chemoter* 1996;40:1108-15
21. Yamamura D, Gacalp R, Carlisle P, et al. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemoter* 1997;41:1704-8
22. Biron P, Fuhurman C, Cure H, et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia: CEMIC. *J Antimicrob Chemoter* 1998;42:511-8
23. Behre G, Link H, Maschmyer G, et al. Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 1998;76:73-80
24. 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 Chemoter* 1992;30: 843-54
25. Novakova IRO, Donnelly JP, de Pauw BE. Amikacin plus piperacillin versus ceftazidime as initial therapy as granulocytopenic patients with presumed bacteremia. *Scand J Infect Dis* 1990;22:705-11

26. Liu C, Wang F. A comparative study of ceftriaxone plus amikacin, ceftazidime plus amikacin and imipenem/cilastatin in the empiric therapy of febrile granulocytopenic cancer patients. *Chemotherapy* 1989;35(suppl 2):16-22.
27. Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative?. *Clin Infect Dis* 1999;29:508-14.
28. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003038
29. Deancy NB, Tate H. A meta-analysis of clinical studies of imipenem-cilastatin for empirically treating febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemoter* 1996;37:975-86
30. Sanders JW, Powe NR, Moore RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febril neutropenic patients: a meta-analysis. *J Infect Dis* 1991;164:907-106
31. Bohme A, Shah PM, Stille W, et al. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenia patients: a prospective randomized pilot study. *Eur J Med Res* 1998;3:324-30
32. Esteve J, Nomdeu B, Mensa J, et al. Piperacillin/tazobactam vs. piperacillin/tazobactam plus amikacin as empiric therapy for fever in neutropenic patients. *Blood* 1997;90 (Suppl 1):229b.
33. Hess U, Bohme C, Rey K, et al. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as an empiric therapy for fever in neutropenic cancer patients. *Supportive Care Cancer* 1998;6:402-9.

34. Furno P, Bucaneve G, Del Favero A. Monotherapy or aminoglycoside-containing combinations for empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic patients: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2002;2:231-42
35. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L. β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1111-19
36. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:519-27.
37. Kaye KS, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, molecular mechanism and clinical management. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:293-319.
38. Calandra T, Cometta A. Antibiotic therapy for gram-negative bacteremia. *Infect Dis Clin North Am* 1991;5:817-34
39. Rybak MJ, Mc Grath BJ. Combination antimicrobial therapy for bacterial infections. Guidelines for the clinician. *Drugs* 1996;52:390-405
40. Ramphal R. Monotherapy versus combination therapy for febrile neutropenia. *Int J Hematol* 1998;68(suppl 1):S21-25
41. Del Favero A, Bucaneve G, Menichetti F. Empiric monotherapy in neutropenia: a realistic goal? *Scand J Infect Dis* 1995;96(suppl):34-37
42. Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004;22:3784-89

43. Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002;35:678-83
44. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, et al. Prospective multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001;19:3415-21.
45. Dror Y, Sung L. Update on childhood neutropenia: molecular and clinical advances. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004;18:1439-5840.
46. Sande M, Chambers HF. Los aminoglucósidos. En: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª edición. México. Ed Panamericana, 1996:1173-92.
47. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:1-17
48. Choudhury MD, Ziauddin A. Drug- Induced Nephrotoxicity. *Med Clin North Am* 1997;81:705-17.
49. Miranda-Navales MG, Belmont-Martínez L, Villasís-Keever MA, Penagos-Paniagua M, Bernaldez-Ríos R, Solórzano Santos F. Empirical antimicrobial therapy in pediatric patients with neutropenia and fever. Risk factors for treatment failure. *Arch Med Res* 1998;29:331-35.
50. Peregrino Bejarano Leoncio, Miranda Novales María Guadalupe. Características clínicas de la infección nosocomial por *Klebsiella pneumoniae* productoras y no productoras de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEEs), factores asociados a falla terapéutica en pacientes pediátricos con infección por *K. pneumoniae*". Tesis. Especialidad: Infectología Pediátrica. 2003

51. Cruz García Edgar, Miranda Novales María Guadalupe. Impacto de la disminución del uso de ceftazidima en la frecuencia de beta-lactamasas de espectro extendido (blees) en enterobacterias. Tesis Especialidad: Pediatría Médica. 2005.
52. Miranda G, Castro N, Leños B, Solorzano F, Siva J. Clonal and horizontal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* expressing SHV-5 extended-spectrum B-lactamase in mexican pediatric hospital. J. Clin. Microbiol. 2004;42:30-34.
53. Miranda G, Castro N, Leños B, Valenzuela A, Garza-Ramos U, Rojas T, Solórzano F, Silva J, Gatica R, Aguilar C, et al. Outbreak infection with extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in Mexican hospital. J Clin Microbiol. 2001;9:3193-96.
54. Registro del Laboratorio Clínico. Sección de Microbiología. UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. 2004-2005.
55. Peregrino–Bejarano L, Flores-Ruiz EM, et al. Neutropenia y fiebre. Guías diagnóstico terapéuticas. UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. 2005.
56. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing. Fifteenth Informational Supplement. CLSI document M100-S15. Pennsylvania 19087-1898. USA, 2005
57. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the EORTC 1993. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. Ann Intern Med 119;584-593
58. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK. Adverse drug reactions. BMJ 1998;316:1295-8.
59. Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. BMJ 1996; 313: 3-4

60. Gaytán-Martínez J, Mateos-García E, Sánchez-Cortés E, González-Llaven J, Casanova-Cardiel LJ, Fuentes-Allen JL. Microbiological findings in febrile neutropenia. *Arch Med Res* 2000;31:388-92.
61. Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1524–9.
62. Alexander SW, Wade KC, Hibberd P, et al. Evaluation of risk prediction for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24:38-42
63. Glasmacher A, von Lilienfeld-Toal, Schulte S, et al. An evidence-based evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 Suppl 5: 17-23
64. Tamburro R. Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: Factors that predispose to sepsis and stratify outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6[Suppl.]:S87-S91.
65. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by Gram-Positive and Gram-Negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *CID* 2005;40 (Suppl 4)S46-52.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA C.M.N. SIGLO XXI



Anexo 1. Carta de consentimiento informado

México, DF a _____ de _____ de _____.

A través de este conducto se le está invitando a que su hijo (a) participe en un estudio de investigación. El título del estudio es: “Comparación del tratamiento con Piperacilina/tazobactam vs piperacilina/tazobactam más amikacina como esquema empírico inicial en pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia’ y se le ha invitado a participar debido a que su hijo (a) tiene una disminución en las células sanguíneas (neutrófilos) que ayudan a defendernos contra las infecciones, y además presenta fiebre, por lo que es necesario que se le administre tratamiento con antibióticos mientras está hospitalizado. El estudio se realizará en el Hospital de Pediatría el Centro Médico Nacional “Siglo XXI” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

El propósito de este estudio es conocer cual de los dos tratamientos es mejor. Los dos tratamientos han sido utilizados en muchos pacientes alrededor del mundo y están autorizados para ser empleados en niños y en adultos. Sin embargo en este momento no se conoce si uno de los dos es mejor en niños. La participación en el estudio es totalmente voluntaria. Si usted acepta participar su hijo (a) puede recibir cualquiera de los dos tratamientos.

Si su hijo (a) participa se le solicitará tomar un volumen mayor de sangre (3 mL en tres ocasiones) cuando se le soliciten como parte de su tratamiento estudios de laboratorio (no se harán punciones extras), y tres muestras de orina. Usted sabe que las molestias que se producen durante las tomas de sangre son dolor, posible formación de moretones en el sitio de punción y muy raramente infección. Las muestras de orina no representan molestias ni riesgos para su hijo (a).

Posibles beneficios: Es posible que su hijo (a) no se beneficie de su participación en este estudio. Se espera que los dos tratamientos sean igual de efectivos, y quizá uno de ellos sea más seguro (tenga menos efectos secundarios), pero aún no lo sabemos. En todo momento su paciente tendrá vigilancia estrecha y recibirá el tratamiento adecuado de acuerdo a los cambios en su sintomatología relacionada a la infección. Es posible que otros niños como su hijo, cuando se tengan los resultados del estudio, se beneficien al recibir un tratamiento más seguro, inclusive su hijo (a), si vuelve a presentar otro episodio de fiebre y neutropenia, podría beneficiarse si en ese momento ya se conoce el resultado de este estudio.

Usted no necesita autorizar la participación de su hijo (a) en este estudio si no lo desea, en caso de no autorizarlo, su paciente recibirá la atención médica habitual y esto no repercutirá en su atención futura, igualmente si usted cambia de opinión en el transcurso del estudio y desea retirarse del mismo, tiene el derecho para hacerlo.

Si acepta participar, la información del expediente clínico será utilizada sin que se le identifique en los documentos, trabajos y publicaciones. Los investigadores del estudio estarán disponibles para responder a sus dudas y comentarios en cualquier momento.

Hemos sido informados (as) de que la participación en el estudio es voluntaria y podemos abandonarlo sin que esto repercuta en la atención médica presente y futura. De la misma manera, se nos ha ofrecido que la información derivada del estudio tendrá un tratamiento absolutamente confidencial. En cualquier momento podremos acudir a los investigadores para resolver dudas e inquietudes Dr. Daniel Pacheco Rosas tel. cel. 044 55 24 95 27 88 y Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales tel. cel. 044 55 5190514, y durante horarios de oficina en el Departamento de Infectología, tercer piso del Hospital de Pediatría, Tel. 56 27 69 00 ext. 22462 y 22463.

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

(Padre y Madre o tutores)

(Testigo)

(Testigo)

Persona que otorgó la información y recabó la firma para este consentimiento:

Fecha: _____

ANEXO 2.

EFFECTOS ADVERSOS.

Un efecto adverso se define como cualquier reacción no intencionada a un medicamento que se administra a dosis estándar por la vía adecuada para el propósito de profilaxis, diagnóstico o tratamiento. Algunos efectos pueden presentarse en cualquier persona, mientras otros solamente se presentan en personas susceptibles. Una reacción alérgica está mediada inmunológicamente, tiene especificidad y recurrencia cuando hay re-exposición al medicamento que lo causó.

De acuerdo a su gravedad se clasifican en:

1. Leve: un evento que se tolera fácilmente
2. Moderado: aquel que causa interferencia con la actividad rutinaria y que puede ameritar tratamiento.
3. Grave: incapacitante, el estado clínico del paciente se afecta en forma importante, y requiere tratamiento.
4. Amenazante para la vida: existe riesgo inmediato de muerte.

La relación con el medicamento se clasifica en:

1. Poco probable: no hay relación temporal, y no se puede implicar el medicamento.
2. Posible: hay asociación temporal, pero otras etiologías pueden ser la causa, aunque no se excluye que sea debido al fármaco.
3. Probable: existe asociación temporal, y aunque otras etiologías son posibles, el medicamento es la de mayor peso.

8. RECOMENDACIONES

El estatus de deterioro ambiental que presenta la Presa de Atlangatepec, debido a la presión antropogénica, procesos de eutrofización, el impacto de la agricultura y deforestación en los alrededores, permite señalar que la estrategia a seguir sería la restauración y manejo del sistema, tomando en consideración los siguientes puntos:

1.-Los resultados obtenidos no determinaron que existiera un ciclo anual definido por lo que se propone un monitoreo del embalse en lapsos prolongados de medición para definir tendencias más claras dentro de la dinámica hidrológica del sistema.

2.-Considerar la importancia de la relación que existe entre el espacio, la temporalidad de la dinámica hidrológica y sus componentes microbianos.

3.- Proponer nuevas estrategias de reforestación de las zonas aledañas a la presa, que reduzcan el acarreo de sedimentos que influye directamente en el embalse y acelera el proceso de azolvamiento de la presa.

4.-Mantener las macrófitas, ya que no solo son parte importante de los ciclos de nutrientes, sino que vuelven eficiente la remoción de minerales dentro del sedimento, combaten la contaminación (Khan *et. al.*, 2004) y además pueden ser consideradas como un aporte alimenticio para especies detritivoras, que pudieran ser explotadas para el consumo humano dentro de un sistema de cultivo extensivo.

5.-Control de descargas contaminantes, uso de plantas de tratamiento de agua con un manejo eficiente.

6.-Programas educativos públicos, considerando roles ecológicos y socioeconómicos para involucrar no solo a investigadores y científicos en el cuidado de la presa sino también al público en general.

9. CONCLUSIONES

En la dinámica hidrológica de la presa se observó una estacionalidad dividida en época cálida y fría, ambas con períodos de lluvias y seca.

El oxígeno no es limitante en el sistema y la transparencia esta muy afectada. Existe también una estratificación térmica durante la época cálida.

Los valores de coliformes se encuentran por encima de las Normas Oficiales para el recurso en usos agrícolas.

La calidad de agua demuestra un deterioro ambiental reflejado en los diferentes factores analizados.

Se puede hacer un manejo del detritus presente en el embalse para actividades acuícolas de sistema extensivo.

Y por último, debido a la creciente explotación del acuífero Alto Atoyac, se destaca la importancia de la presa Atlangatepec como recurso estratégico de uso de agua para el estado de Tlaxcala.

LITERATURA CITADA

- Aguilar, V. 2003. Aguas Continentales y Diversidad biológica de México: Un recuento Actual. *Biodiversitas*. 48:2-15 pp.
- Albert, A. L. y L. S. Osorio (Eds.). 1988. *La Toxicología en México. Estado Actual y Perspectivas*. Sociedad Mexicana de Toxicología, México: 197-210.
- Anasa-Asare, O. D. y A. A. Kwadwo. 1998. A comparative study of the nutrient status of two reservoirs in southeast Ghana. *Lakes & Reservoirs: Research and Management*. 3: 205-217.
- APHA. 1992. *Métodos Normalizados para el análisis de aguas potables y residuales*. 17ª ed. Ediciones Díaz Santos. Madrid España.
- AQUILA II. 1989. Programa cooperativo gubernamental FAO-Italia. *Nutrición y Alimentación de Peces y Camarones Cultivados*. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación. Brasilia, Brasil. 572 pp.
- Arredondo-Figueroa, J. L. 2003. *Caracterización Limnológica*. Diplomado Bases Teóricas y Prácticas del Manejo Limnológico de las Presas Mexicanas. Hacia un Manejo Sustentable del Agua. (2003). PEXPA- Univ. Autónoma Metropolitana Iztapalapa.
- Atlas, R. M. y R. Bartha. 2001. *Ecología Microbiana y Microbiología Ambiental*. 4a. ed Addison-Wesley. España. 677pp.
- Bachmann, R.W., 1980. The role of agricultural sediments and chemicals in eutrophication. *J. Water Poll. Contr. Fed.* 10:2425-2431
- Bahadur, T. G., Jotaro U., Kentaro, N., Chikage y Masami N. 2002. Bacterioplankton production in a water column of Lake Biwa. *Lakes & Research and Management*. 7:317-323.
- Barbieri, A. y M. Simona. 2001. Trophic evolution of Lake Lugano related to external load reduction: Change in phosphorus and nitrogen as well as oxygen balance and biological parameters. *Lakes & Reservoirs: Research and management*. 6:37-47.
- Bellinger, E. G., 1979. The response of algal populations to changes in lake water quality. En: *Biological Indicators of Water Quality*. James, A. y L. Evison eds. 9-27 pp.
- Bianchi, M., 1998. Nouvelles approches d'étude des réseaux microbiens. *Annl. Limnol.*, 34(4) :465-473.
- Blake P.A., Weaver R.E. y Hollis D.G. 1980. Diseases of human (other than cholera) cause by vibrios. *Ann. Rev. Microbiol.* 34, 341-367.
- Bowen, S. H. 1987. Composition and nutritional value of detritus, p. 192-216. En D. J. W. Moriarty y R. S. V. Pullin (eds.) *Detritus and microbial ecology in aquaculture*. ICLARM Conference Proceedings International Center for Living Aquatic Resources Management, Manila, Philippines. 420 pp.
- Bronmark, Ch y Lars-Anders Hansson. 2000. *The Biology of Lakes and Ponds*. Oxford Univ. Pres. London.
- Burton, T. M., C. A. Stricker y D. G. Uzarski. 2002. Effects of plant community composition and exposure to wave action on invertebrate habitat use of Lake Huron coastal wetlands. *Lakes & Reservoirs: Research and Management*. 7:255-269.

- Carpenter S. R. y Richard C. Laphrop. 1999. Lake restoration: capabilities and needs. *Hydrobiologia*. 395/396: 19-28.
- Chow P. S. y Landh usser S M. 2004. A method for routine measurements of total sugar and starch content in woody plant tissues. *Tree Physiology*. 24:1129-1136.
- CNA. 1993. Presas de México. SARH. Vol. VI, 1737-1745 pp.
- CNA. 1994b. El agua y su Aprovechamiento múltiple. Comisión Nacional del Agua. Subdirección General de Infraestructura Hidroagrícola. México. 320 p.
- CNA. 1999. Comisión Nacional del Agua. Subdirección General de Infraestructura Hidroagrícola. México.
- CNA. 2002. Determinación de la disponibilidad de agua en el acuífero Alto Atoyac, Estado de Tlaxcala. 19pp.
- CONAPO, 2003. En *Statistics on Water in Mexico, 2004. Vision and Objectives of the Water Sector*. 130 pp.
- De la Lanza, E. G., y García-Calderón, J. L. (Compiladores). 2002. Lagos y presas de México, AGT Editor, México. 320 pp.
- Delgadillo, E. C. 1986. Evaluación de la materia orgánica particulada en la laguna de Coyuya de Benites, Gro., durante el ciclo otoño 1983 – verano 1984 y su relación con percepción remota. Tesis de licenciatura. UNAM. pp. 1-7.
- Evans, F. L., E. E. Geldrich, S. R. Weibel y G. G. Robecl. 1968. Treatment of Urban stormwater runoff. *J. Water Pollut. Control Fed.* 40:162-170.
- Figueroa, S. S. 2004. Indicadores biológicos en los sistemas acuáticos. *Limnología de Presas Mexicanas*. Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa. México D.F., pp 1- 41.
- Friedl, G. y A. W est. 2002. Disrupting biogeochemical cycles. Consequences of damming. *Aquatic Science*. 64:55-65.
- Fry, J. C. 1987. Functional roles of major groups of bacteria associated with detritus, p. 83-122. En D. J. W. Moriarty y R. S. V. Pullin (eds.). *Detritus and microbial ecology in aquaculture*. ICLARM Conference Proceedings Internacional Center for Living Aquatic Resources Management, Manila, Philippines. 420 pp.
- Geldreich E. E. 1974. Microbiological criteria concepts for coastal bathing waters. *Ocean Management*.3, 225-248.
- Hader, D. P. et al. 2003. Effects on Aquatic Ecosystems. <http://www.gcrio.org/UNEPI1998/UNEP98p32.html>
- Hernández Avilés. 1999. Nuevos enfoques para la evaluación limnológica y de contaminación de lagos y embalses. Memorias de la IV Reunión Nacional de Redes de Investigación en Acuicultura. Cuernavaca, Morelos, del 19 al 21 de octubre 1999. Instituto Nacional de Pesca-SEMARNAP.
- INEGI-DGG. Superficie de la República Mexicana por Estados. 1999.
- INEGI. Marco Geoestadístico, 2000.
- INEGI. Carta Hidrológica de Aguas Superficiales. 2002.
- IMTA. 1998. Programa de Manejo de Cuencas Hidrológicas 2000.

- INSP y SSA. 2000. En Statistics on Water in Mexico. 2004. Vision and Objectives of the Water Sector. 130 pp.
- Kampelmacher E. y Van Noorle Jansen L. 1970. Salmonella its presence in and removal from a waterwater system. J. Water Pollut. Control Fed. 42, 2069-2073.
- Khan, M. A., M. A. Shah, S. S. Mir y S. Bashir. 2004. The environmenal status of a Kashmir Himalayan wetland game reserve: Aquatic plant communities and eco-restoration measures. Lakes & Reservoirs: Research and Management. 9:125-132.
- Latournerié-Cervera, J.R. 2004. Mapa batimétrico de la Presa Atlangatepec Tlaxcala.
- Latournerié-Cervera, J. R. y R. Maldonado-Rodríguez. 2004. 1er Informe del Proyecto. FOMIX- CONACYT- Tlaxcala. Evaluación del estado actual de los recursos naturales y su potencial de manejo productivo del sistema: presa Atlangatepec en el Estado de Tlaxcala. Clave. TLAX-2002-C01-4214.
- Leal, A. 1978. Agua y suelo en Tlaxcala. Tesis Doctoral. Facultad de Filosofía y Letras. UNAM, 241 p.
- Madgwick, F.J. 1999. Strategies for conservation management of lakes. Hydrobiologia.395/396: 309-323. En: Harper D. M., B. Brierley, A. J. D. Ferguson y G. Phillips (eds.). 1999. The Ecological Bass for Lake and Reservoir Management. Kluwer Academic Publisher. Netherlands.
- Madgwick, F.J. 1999. Restoring nutrient-enriched shallow lakes: integration of theory and practice in the Norfolk Broads,U.K. Hydrobiologia. 408/409; 1-12.
- Margalef, R. 1983. Limnología. Editorial Omega, S.A. Barcelona. 1010 pp.
- Martínez C., L.R. 1998. Ecología de los sistemas Acuícolas. AGT Editor, S.A., México. 27-63 p.
- Melzer, A. 1999. Aquatic macrophytes as tools for lake management. Hydrobiologia. 395/396: 181-190.
- Miller, W. E., T. E. Maloney y J. C. Greene, 1974. Algal productivity in 49 lake waters as determined by algal asays. Water Research. 8:667-679.
- Montuelle, B. C. Féray, y A. Cebrón. 2003. Changes in the microbial communities of freshwater sediments after a wastewater discharge: from a functional approach to the taxonomic level. Aquatic Ecosystem Health and Management Society. http://www.achms.org/abstract_montuelle.html
- Moss, B., 1980. Further studies on the palaeolimnology and changes in the phosphorus budget of Barton Broad. Norfolk. Freshwat. Biol. 10:261-279.
- Nacif-Osorio, Y. 2004. Evaluación del proceso de descomposición aeróbica de la macrófita Egeria densa presente en el hábitat de Cambarellus montezumae y su potencial como alimento para esta especie. Tesis de Lic. en Biología. Facultad de Ciencias UNAM.
- Parson, J. W. y J. Tinsley. 1975. En Mc. Harly D.J.W. y R. S. V. Pullin (eds.) 1987. Detritus y Microbial Ecoogy in Aquaculture. ICLARM. Manila 420 p.
- Pedrós- Alio, C. y R. Guerrero. 1994. Prokaryotology for the limnologist. En. R. Margalef (ed.). Limnology Now: A Paradigm of Planetary Problems. Elsevier Science. The Netherlands 37-57.

- Pruder G. D. 1987. Detrital and algal based food chains in aquaculture: a perspectiva, p. 296-308. En D. J. W. Moriarty y R. S. V. Pullin (eds.) *Detritus and microbial ecology in aquaculture*. ICLARM Conference Proceedings Internacional Center for Living Aquatic Resources Management, Manila, Philippines. 420 pp.
- Rodríguez, J., Carrasco, E. F., Roca, E., Lema, J. M. 1999. Monitoring and diagnosis system for an anaerobic wastewater treatment plant. 8th Mediterranean Congress of Chemical Engineering, 10th-12th November, Barcelona (Spain).
- Rodríguez, H. y Botello, A., 1987. Contaminación enterobacteriana en la red de agua potable y en algunos sistemas acuáticos del sureste de México. *Contaminación Ambiental*. 3:37-53.
- Sánchez-Santillán N., S. R. Guzmán, R. Sánchez-Trejo, W. R. Ortiz y E. L. Mancilla. 2004. La influencia de la oscilación de la temperatura del aire sobre el ecosistema de la Presa de Atlangatepec, Tlaxcala, Méx. *Hidrobiológica*. 14 (1): 75-84.
- Schaeffer, D. J., E. E. Herricks y H. W. Kerster. 1988. Ecosystem Health I. Measuring Health. *Environmental Management*. 12(4): 445-455.
- Servais P., Garnier J., Demarteau N., Brion N., Billen G., 1999. Suplie of organic matter bacteria to aquatic ecosystems through wastewater effluents, *Wat. Res.*, 33: 16, 3521.
- Sorokin, Y.I. y H. Kadota. 1972. *Techniques for the Assessment of Microbial Production and Decomposition in Fresh Waters*. IBP. 23. Blackwell Sci. Publ. Oxford.
- Statistics on Water in Mexico. 2004. *Vision and Objectives of the Water Sector*. 130 pp.
- Stoermer, E. F. 1978. Phytoplankton assemblages as indicators of water quality in the Laurentian Great Lakes. En *Symposium on plankton and periphyton as indicators of water quality*. Weber, C. I. y J. O. Corliss ed. *Trans. Amer. Soc.* 1:2-16.
- Suominen, J. 1968. Changes in the aquatic macroflora of the polluted Lake Rautavesi, SW-Finland. *Ann. Bot. Fenn.* 5:65-81.
- Tortajada, C. 2002. *Environmental impact assessment of water projects in México*. Third World Centre for Water Management. 15pp.
- Torres-Alvarado, R. y Calva B. L. 2003. *Importancia de las Bacterias en las Presas. Diplomado Bases Teóricas y Prácticas del Manejo Limnológico de las Presas Mexicanas. Hacia un Manejo Sustentable del Agua*. PEXPA- Univ. Autónoma Metropolitana Iztapalapa.
- Uotila, P. 1971. Distribution and ecological features of hydrophytes in the polluted Lake Vanajavesi, S- Finland. *Ann. Bot. Fenn.* 8:257-295.
- Velasco, P. A. 1982. *Evaluación de la calidad del agua con base en algunos aspectos de la comunidad fitoplanctonica del Lago Pátzcuaro, Mich. México*. Tesis de Licenciatura. Facultad de Ciencias, UNAM. 84 pp.
- Weibel S.R., Anderson J.R. y Woodward R.L. 1979. Relationships of microbial indicator to health marine beaches. *Am. J. Publ. Health* 69, 690-696.
- Wetzel, R. G. 1975. *Limnology*. Saunders, Philadelphia. 743 pp.
- Zepeda, P. R., 1998. *Uso de la lombriz de tierra (Eisenia fetida) en el tratamiento de excretas animales* En: Tercer Foro Nacional sobre Agricultura Orgánica. Del 5 al 7 de noviembre de 1998, Guadalajara Jal.

APENDICE I

Para el caso de dureza se siguió el método de acuerdo a APHA (1992). Basado en el método titulométrico de EDTA, se tomaron 25 mL de muestra se le agregó 1 mL de solución tampón (16.9g de NH_4Cl en 143 mL de NH_4OH , 1.25g de sal de magnesio de EDTA, y diluido en 250mL de agua) además de Negro de eriocromo T y se tituló con EDTA 0.1M. A partir de la formula

$$\text{Dureza (EDTA) mg CaCO}_3 / \text{L} = (\text{A} * \text{B}) (1000) / \text{C}$$

Donde:

A: mL de EDTA gastado

B: mg CaCO_3 / L eq. a 1.0 mL de reactivo de titulación EDTA

C: mL de muestra

El calcio contribuye a la dureza total del agua por lo que también fue tomado en cuenta (APHA, 1992). Para el calcio se utilizaron 25 mL de muestra al cual se le agregó 1 mL de Hidróxido de sodio (NaOH), más negro de eriocromo T, se tituló con EDTA 0.01M y se calculó

$$\text{Ca (EDTA) mg Ca/L} = (\text{A} * \text{B}) (400.8) / \text{C}$$

Donde:

A: mL EDTA gastado

B: mg de Ca /L eq. a 1.0 mL de reactivo de titulación EDTA

C: mL de muestra

En el caso del magnesio se calculó como diferencia entre la dureza y el calcio, como CaCO_3 , (APHA, 1992), por lo que se consideró

$$\text{mg Mg /L} = (\text{mg Ca CO}_3 / \text{L dureza} - \text{mg Ca/L}) (0.243).$$

APENDICE II

Para el caso de Coliformes totales y fecales, se llevó a cabo un filtrado de membrana, la cual fue después colocada sobre Agar E. M. B., el cual se prepara de la siguiente manera:

Agar Eosina Azul de Metileno. (E. M. B.).

36 g. de agar comercial o:

Peptona	10g
Lactosa	5g
Sacarosa	5g
Fosfato dipotásico	2g
Agar	13.5g
Eosina	0.4g
Azul de metileno	0.065g

Adicionar todos los ingredientes en 1L de agua destilada, se calienta agitando frecuentemente y se hierve durante un minuto aproximadamente. Esterilizar a 121° C durante 15 minutos.

Posteriormente, se incubaron a 35 y 45° C respectivamente, y después se realizó el conteo de las unidades formadoras de colonias.

Para su aislamiento se utilizó el Agar Nutritivo* hasta obtener cepas puras que fueron sometidas al API 20E (Análisis Profile Index).

*Agar Nutritivo.

23g de agar comercial o:

Extracto de carne	3g
Peptona	5g

Adicionar todos los ingredientes en 1L de agua destilada, se calienta hasta disolverse completamente. Esterilizar a 121° C durante 15 minutos.

En algunos casos se utilizaron diferentes medios selectivos, posterior a un enriquecimiento de las muestras para determinar diferentes grupos bacterianos, estos medios fueron:

Se utilizó el caldo tetrionato. Base destinada a la preparación del medio selectivo de enriquecimiento para el aislamiento de *Salmonella* de las heces, orina, alimentos y otros materiales.

Agar Salmonella-Shigella (SS)

60g de agar comercial o:

Extracto de carne	5g
Peptona proteasa	5g
Lactosa	10g
Sales Bilis	8.5g
Citrato de sodio	8.5g
Tiosulfato de sodio	8.5g
Citrato Férrico	1g
Agar	13.5g
Verde Brillante	0.00033g
Rojo Neutro	0.025g

Adicionar todos los ingredientes en 1L de agua destilada, calentar hasta disolverse completamente, ajustar el pH a 7.0. No usar autoclave.

El enriquecimiento de la muestra se realizó en caldo peptonado con 3% de cloruro de sodio posterior a esto se sembró en:

Agar TCBS

88 g de agar comercial o:

Agar	14g
Azul de Bromotimol	0.04g
Azul de Timol	0.04g
Bilis de Buey	5g
Citrato de Hierro	1g
Citrato de Sodio	10g
Cloruro de Sodio	10g
Colato de Sodio	3g
Extracto de Levadura	5g
Polipeptona	10g
Sacarosa	20g
Tiosulfato de Sodio	10g

Disolver los ingredientes en 1L de agua destilada. Calentar agitando constantemente hasta su ebullición y completa disolución. No esterilizar en autoclave.

Agar Sulfito Bismuto (BS)

52g de agar comercial o:

Extracto de carne	5g
Peptona	10g

Dextrosa	5g
Fosfato disódico	4g
Sulfato Ferroso	0.3g
Indicador Sulfito Bismuto	8g
Agar	20g
Verde Brillante	0.025g

Otra técnica utilizada fue la de filtro de membrana para *Pseudomonas aeruginosa*, la cual se realizó para llevar a cabo la contabilización de este grupo bacteriano, basado en el método propuesto por APHA (1992).

Se utiliza el medio Agar M-PA: Si no se dispone en forma deshidratada, se prepara con los siguientes ingredientes básicos:

L- lisina HCL	5g
Cloruro de sodio	5g
Extracto de levadura	2g
Xilosa	2.5g
Sacarosa	1.25g
Lactosa	1.25g
Rojo fenol	0.08g
Citrato de amonio y hierro	.8g
Tiosulfato de sodio	6.8g
Agar	15g
Agua destilada	1L

Se lleva un filtrado de 100mL a través de una membrana esteril, se coloca la membrana sobre una placa con agar M-PA, se incuba a $41.5 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ durante 72 horas (APHA, 1992.).

APENDICE III

1.- Lípidos totales.

Para la obtención de lípidos totales, se realizó una extracción de Cloroformo – Metanol; (CHCl_3 – MeOH), 2:1.

Se hace un homogeneizado con 0.5g de muestra previamente molida y 21 mL de cloroformo – metanol (14:7). Posteriormente se filtra y lava con otros 21 mL de cloroformo – metanol. Se agregan 5 mL de solución salina al 0.9% y se centrifuga a 3000 rpm durante 3 minutos, se separa la fase acuosa y se desecha, el sobrante se evapora y se obtiene el peso en seco de los lípidos totales.

2.-Proteínas y compuestos nitrogenados.

Para este caso, se obtuvo la cantidad de Nitrógeno Total, del equipo Hach DR/870 Colorimeter.

Este método está basado en una digestión alcalina de persulfato, el cual convierte todas las formas de nitrógeno a nitrato. Posteriormente se adiciona metabisulfato de sodio para eliminar halógenos oxidantes que pudieran interferir en el resultado. Entonces el nitrato reacciona con un ácido cromo trófico bajo una fuerte condición de acidificación formando un complejo amarillo con una absorbancia máxima de 410 nm.

3. Carbohidratos totales solubles.

Esta técnica está basada en la de *Total Ethanol Soluble Carbohydrates* (Chow y Landhâusser, 2004).

Procedimiento.

Se colocan 0.5 mL de etanol al 80% y se le añade 1mL de fenol al 2% más 2.5mL de Acido Sulfúrico (H_2SO_4) CONCENTRADO rápidamente y se incuba durante 10 minutos en oscuridad y 30 minutos de enfriamiento en baño a 22° C. Leer absorbancia a 490 nm.

Se realiza una curva patrón utilizando Glucosa como estándar (50 μ /mL).

Para la muestra se colocan 100mg de esta, más 5mL de etanol al 80% y se centrifuga. Se colecta el etanol y se repite el procedimiento dos veces más, esta muestra se puede almacenar a -20° C para su posterior tratamiento.