



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA "SILVESTRE FRENK FREUND"**

"EFICACIA DE LA ADMINISTRACION DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN INFUSIÓN CONTINUA VS INFUSIÓN INTERMITENTE EN PACIENTES QUE CUMPLEN CRITERIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CMN SXXI"

**TESIS**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN:

**INFECTOLOGIA**

PRESENTA:

DRA. ANAI QUEZADA HERRERA

**TUTOR:**

DR. FORTINO SOLORZANO SANTOS

**COTUTOR Y ASESOR METODOLÓGICO:**

DRA. MA. GUADALUPE MIRANDA NOVALES



MEXICO, D.F.

FEBRERO 2014



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**

Dra. Yazmín Del Carmen Fuentes Pacheco

Residente de Infectología, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI

Dra. Genoveva Rodríguez Coello

Residente de Infectología, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI

Dr. Carlos Eduardo Aguirre Morales

Residente de Infectología, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI

Dr. Dassaev Izelo Flores

Residente de Infectología, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI

Dr. Roberto Bernaldez Ríos

Jefatura del Departamento de Hematología, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI

Dr. Enrique López Aguilar

Jefatura del Departamento de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI

**JURADO**

Dr. José Guillermo Vázquez Rosales.

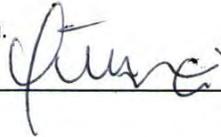
\_\_\_\_\_  
Presidente.-



Dra. Ana Carolina Sépulveda Vildósola.

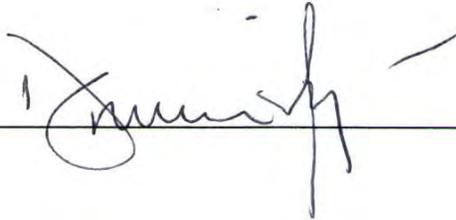
\_\_\_\_\_  
Secretario.-

Jefe del Departamento de Educación e Investigación en Salud.-



Dr. Daniel Octavio Pacheco Rosas.

\_\_\_\_\_  
Sinodal.-



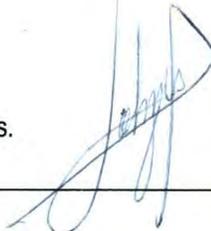
Dra. Gloria Huerta García.

\_\_\_\_\_  
Sinodal.-



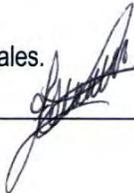
Dr. Fortino Solórzano Santos.

\_\_\_\_\_  
Tutor.-



Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales.

\_\_\_\_\_  
Cotutor.-



## **AGRADECIMIENTOS**

A mi cotutor Dra. Ma. Guadalupe Miranda Novales por la asesoría para realizar el análisis estadístico, compartirme sus amplios conocimientos, amistad y su valioso tiempo. ¡Mil gracias!

A mi tutor Dr. Fortino Solorzano Santos, por compartirme igualmente sus conocimientos y brindarme la confianza para la realización de este proyecto.

A mis compañeros y amigos residentes de Infectología Pediátrica: Dra. Yazmín Fuentes Pacheco, Dra. Genoveva Rodríguez Coello, Dr. Carlos Eduardo Aguirre Morales y Dr. Dassaev Izelo Flores; y a todo el personal del Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund", de Centro Médico Nacional Siglo XXI que participaron para que este Ensayo Clínico pudiera llevarse a cabo.

A mis padres: María Herrera Bertadillo y José Félix Quezada Pineda; y hermanos (Azucena, Miriam y Héctor) por su compañía y apoyo incondicional durante este proyecto de subespecialidad. Y a mi sobrinito Isaac Said, por ser al igual que todos mis niños (mis pacientitos) el principal motor que siempre me ayudará a ser un mejor médico día a día. ¡Mil gracias!

## ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	8
JUSTIFICACIÓN	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
HIPÓTESIS	15
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	17
VARIABLES	18
TAMAÑO DE LA MUESTRA	21
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
ASPECTOS ÉTICOS	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35
ANEXOS	38

## RESUMEN

**Introducción.** La administración de betalactámicos en infusión continua (ICo) mejora la actividad contra bacterias resistentes. Diversos estudios en adultos han comparado la ICo contra intermitente (II) demostrando la eficacia superior de la ICo sobre la II, en pacientes pediátricos la evidencia es limitada.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de la administración de Piperacilina/tazobactam en ICo vs II en pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia.

**Diseño:** Ensayo clínico controlado aleatorizado abierto, unicéntrico y grupos paralelos.

**Material y métodos.** Se incluyeron pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia candidatos a recibir Piperacilina/tazobactam. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética. Se aleatorizaron en 2 grupos, previo consentimiento informado del 22/04/12 al 28/01/14: el grupo 1, que recibió tratamiento II, y el grupo 2, recibió ICo, el tamaño de la muestra fue calculado tomando en cuenta una diferencia entre ambos grupos del 15% esperando una eficacia para el grupo II de 70% y 85% para el grupo ICo, con una muestra total de 105 pacientes por cada grupo. Se consideró como eficacia terapéutica a la defervescencia de la fiebre y la mejoría clínica al 5° día del tratamiento; y como fracaso terapéutico a la persistencia de la fiebre al 5° día de tratamiento, cualquier modificación al esquema inicial y muerte. Se excluyeron pacientes con sepsis grave/choque séptico al momento del ingreso y se eliminaron los pacientes con aislamiento de Gram positivos, bacilos Gram negativos multirresistentes y pacientes con infección viral. Se utilizó estadística descriptiva para frecuencias y porcentajes, Chi-cuadrada para diferencia de proporciones, prueba exacta de Fisher cuando el valor en la casilla fue menor a 5 y análisis multivariado tipo regresión logística.

**Resultados.** Se aleatorizaron 175 episodios de fiebre y neutropenia durante 21 meses, siendo 155 evaluables distribuidos 90 en II y 65 en ICo, la mediana de edad fue 9 y 10 años, respectivamente. 91 del sexo masculino y 64 del femenino. 23 pacientes (14.6%) con leucemia aguda y 132 (85.4%) oncológicos. Se excluyeron 71 episodios, 34 no aceptaron participar y 20 fueron eliminados, con respecto a estos últimos 9 en II y 11 en ICo. En 14/155 (9.0%) de los episodios se tuvo identificación microbiológica, en 13/155 (8.5%) focalización clínica y en 128/155 (82.5 %) fiebre sin origen. En el grupo 1: hubo 11 fallas, en el grupo 2: 14 fallas, más sin embargo, no se encontró significancia estadística. La eficacia para el grupo de II fue 87.8% vs 78.5% de la ICo, igualmente estadísticamente no significativo ( $p=0.12$ ). En el análisis multivariado no se encontró diferencia significativa en la falla terapéutica al 5° día entre ambos grupos con una  $p=0.13$  (RR 2.59, IC 95% 0.73-9.14), sólo el hecho de tener una infección microbiológica o clínicamente documentada ( $p<0.001$ , RR 10.51, IC 95% 4.44-24.86), constituye un factor de riesgo para fracasar al tratamiento inicial independientemente de la modalidad de tratamiento.

**Conclusiones.** En este informe preliminar no se encontró diferencia significativa en la modalidad de tratamiento. Los pacientes con infección microbiológica o clínicamente documentada tienen mayor probabilidad de tener falla al tratamiento con Piperacilina/tazobactam.

**Palabras clave:** cáncer, fiebre y neutropenia, Piperacilina/tazobactam infusión intermitente y continua.

## ABSTRACT

**Background.** Continuous beta-lactam infusion (Col) enhances *in vitro* antimicrobial activity against resistant bacteria. Several studies have compared Col vs. intermittent bolus dosing (ID) in adult patients, obtaining a higher efficacy for Col, evidence in pediatric patients is scarce.

**Objective:** To evaluate the efficacy of continuous beta-lactam infusion of Piperacillin/tazobactam vs. intermittent bolus dosing in pediatric patients with cancer, fever and neutropenia. .

**Design:** Randomized controlled clinical trial.

**Material and methods.** Pediatric patients with cancer, fever and neutropenia were included. The study was approved by the Institutional Review Board. After informed consent was obtained, patients were randomized in two groups: group 1, received II treatment, and group 2, received Col. Sample size was calculated to demonstrate a difference of 15% between groups, 70% of efficacy for II treatment and 85% for Col treatment, a total of 105 patients per group was needed. Efficacy was considered if fever decreased and clinical improvement was present at 5<sup>th</sup> day of treatment; therapeutic failure was defined as persistence of fever at 5th day of treatment, or modification of initial treatment and death. Patients with severe sepsis and septic shock were excluded, and those with isolation of gram-positive bacteria, gram-negative multi-resistant bacteria and viral infection were eliminated. Statistical analysis: descriptive statistics, square-chi for proportions difference, exact Fisher test if applicable, and multivariate logistic regression analysis.

**Results.** During a 21 month-period, 175 episodes of fever and neutropenia were randomized, of those 155 episodes were eligible for analysis: 90 in II treatment group and 65 in Col treatment group. Median of age 9 and 10 years, respectively. 91 of male sex and 64 females. 23 (14.6%) patients with acute leukemia and 132 (85.4%) with solid tumors. 34 parents declined participation in the study and 20 patients were eliminated. In 14/155 (9%) of the episodes a microbiological agent was identified, 13/155 (8.5%) had a focalized infection and in 128/155 (82.5 %) fever had an unknown origin. In the group one 11 patients had therapeutic failure, and in the group two, 14 patients. There was no significant difference between the groups. Efficacy for group with II treatment was 87.8% vs. 78.5% in the Col group ( $p=0.12$ ). In the multivariate analysis there was not statistical difference for the treatment strategy, between both groups  $p=0.13$  (RR 2.59, CI 95% 0.73-9.14). The only factor independently associated to therapeutic failure was the presence of microbiologically or clinically documented infection ( $p<0.001$ , RR 10.51, CI 95% 4.44-24.86), in comparison with fever of unknown origin.

**Conclusions.** In this preliminary report there was no statistical difference in both treatment groups. Patients with microbiologically or clinically documented infection had a higher risk of therapeutic failure, independently of the treatment strategy employed.

**Key words:** cancer, fever and neutropenia, continuous Piperacillin/tazobactam infusion, bolus dosing.

## INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento de los betalactámicos, la penicilina, cefalosporinas y carbapenémicos son los antimicrobianos de mayor prescripción y recomendados hasta la actualidad con mínimos efectos adversos.<sup>1</sup>

De los efectos adversos reportados para los antibióticos betalactámicos, la neurotoxicidad es uno de los más graves y puede producir confusión, desorientación, somnolencia, mioclonías, espasticidad y crisis convulsivas, las cuales han sido descritas en mayor medida en el grupo de carbapenémicos;<sup>2</sup> pero la evidencia clínica sugiere que esto sucede en menos del 2% de los pacientes que los reciben. Entre los principales factores de riesgo en los pacientes, se encuentran: el uso de altas dosis de medicamento, insuficiencia renal, crisis convulsivas previas u otra alteración del sistema nervioso central.<sup>2,3</sup>

Esta clase de antibióticos se caracteriza también por presentar una vida media de eliminación corta, que condicionan su forma de administración mediante infusiones intermitentes (II) de corta duración (30-60 minutos) varias veces al día.<sup>4</sup> Los antibióticos betalactámicos tienen una actividad bactericida dependiente del tiempo que puedan mantener los niveles del antibiótico por arriba de la concentración inhibitoria mínima (CIM). El nivel de concentración sérica de cada antibiótico y el tiempo de exposición para lograr un efecto bactericida, depende de la clase de betalactámicos; con carbapenémicos, penicilinas y cefalosporinas, en general, se requiere que el porcentaje de la concentración sérica libre se mantenga en 40%, 50% y entre 50 a 70% por arriba de la CIM respectivamente entre cada intervalo de administración.<sup>5</sup> Algunos autores han demostrado mejores resultados al incrementar esta concentración hasta un 100%.<sup>6</sup> Estos aspectos son importantes porque los niños tienen un aclaramiento renal de los antibióticos aumentado en comparación con los adultos.

Por lo anterior, en los últimos años se ha dirigido el interés sobre la administración de betalactámicos en infusión continua (ICo).<sup>1,4</sup> El fundamento de esta nueva estrategia terapéutica se basa en optimizar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (PK/PD) de estos antibióticos en el tratamiento de algunas infecciones producidas por microorganismos con sensibilidad reducida; además de la estabilidad que poseen la mayoría de ellos a temperatura ambiente, durante tiempos iguales o superiores a las 24 horas (Tabla 1).<sup>4</sup>

TABLA 1. Estudios de estabilidad de los antibióticos betalactámicos para su administración en infusión continua

Antibiótico	Estudio	Dosis diaria máxima prevista (g)	Máxima concentración ensayada (g/l)	Tiempo de estabilidad > 90% (h)	
				25 °C	37 °C
Ceftazidima	Viaene et al	6	120	24	8
	Servais et al	6	120	24	—
Cefepima	Viaene et al	6	50	20,5	13
	Baririan et al	6	120	24	12
Meropenem	Viaene et al	6	64	5,25	1,8
	Kuti et al	6	30	24 (temp. ≤ 5 °C)	
Piperacilina-tazobactam	Viaene et al	16	128	≥ 72	> 24

Fuente: López Suñé E, et al. Algunas reflexiones acerca de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua

La extensión de la actividad bactericida de los antibióticos betalactámicos parece depender más del tiempo de la concentración sérica del antibiótico que está por arriba de la CIM (que puede ser hasta 5 veces la CIM), que de la dosis administrada del antibiótico.<sup>5,7-9</sup> Siendo este último parámetro (tiempo durante el cual la concentración del antibiótico libre supera la CIM del microorganismo causante de la infección =  $T_{ss>CIM}$ ) el que mejor se correlaciona con la eficacia clínica de los antibióticos betalactámicos. Durante la administración intermitente se producen inicialmente picos altos y posteriormente bajas concentraciones séricas que pueden caer por debajo de la CIM del organismo durante el intervalo de dosificación.<sup>7</sup> La administración intravenosa continua produce concentraciones relativamente constantes del antibiótico que pueden ser mantenidas por arriba de la CIM, con lo cual mejoran las propiedades farmacodinámicas de los betalactámicos contra bacterias resistentes.<sup>5,7,10</sup>

Se han realizado varios estudios con betalactámicos en ICo (ceftazidima, cefepime, Piperacilina/tazobactam, meropenem). Los estudios realizados con ceftazidima, señalan que la administración en ICo es más efectiva, sobre todo en microorganismos con sensibilidad intermedia-resistente a ceftazidima, en dosis totales diarias inferiores o iguales a las utilizadas para la II.<sup>4,10,11,16-18</sup> Pea et al, demostraron que después de una dosis de carga inicial, seguido de una infusión continua de 6 gr diarios puede ser útil al incrementar la exposición farmacodinámica a ceftazidima en 72% de los pacientes con leucemia mieloide aguda y con función renal normal;<sup>13</sup> al igual que Lipman et al,<sup>19</sup> mostraron que una ICo de ceftazidima en 6g al día fueron necesarias en pacientes críticamente enfermos con depuración corporal total de aproximadamente 6L/h para mantener concentraciones séricas de 40mg/L. Buijk, Dalle et al, demuestran que la ICo produce mayores concentraciones en líquidos corporales comparado con II.<sup>14,15</sup> Lau et al, con la realización de un estudio multicéntrico confirman que la infusión continua de Piperacilina/tazobactam es segura y una alternativa razonable en el tratamiento de infecciones intra-abdominales complicadas, sin encontrar diferencias significativas en la evolución clínica con la II.<sup>6</sup> Estudios realizados con Piperacilina/tazobactam administrada en ICo en pacientes y en voluntarios sanos

demonstraron que puede ser más eficiente en cuanto a efectividad clínica, mejora la tolerabilidad y se disminuyen los costos en comparación con la administración intermitente; <sup>4,12,20</sup> en adultos utilizando dosis de 8g/1g ó 12g/1.5g de Piperacilina/tazobactam en ICo se logran concentraciones estables por arriba de la CIM para la mayoría de los géneros de la familia *Enterobacteriaceae*, anaerobios y *Pseudomonas aeruginosa*. <sup>20,21</sup> Burgess et al, reportaron mayor actividad bactericida con Piperacilina/tazobactam 12g/1.5g en ICo comparado con 3gr/0.375gr cada 6 horas en II ( $p = 0.024$ ) en cepas de *P. aeruginosa*.<sup>20</sup> Las estrategias de infusión continua de antibióticos contra infecciones causadas por *P. aeruginosa* resistentes parecen proporcionar resultados positivos y disminuir la probabilidad de progresión de las infecciones. Moriyama et al, reportaron en una serie de casos que la ICo de antibióticos betalactámicos a altas dosis, es una estrategia de tratamiento potencialmente útil para tratar infecciones por *P. aeruginosa* resistente en pacientes inmunocomprometidos, sobre todo cuando las alternativas de tratamiento son limitadas. <sup>10</sup>

Roberts et al, <sup>22</sup> demostraron que a pesar de administrar una dosis reducida en el 25% de la dosis habitual mediante ICo hubo mejoría en la exposición farmacodinámica de Piperacilina manteniendo altas CIM en tejidos, en comparación con la dosis estándar en bolo. Lo anterior en pacientes críticamente enfermos, que cumplían criterios de sepsis (pero no para choque séptico), en los cuales se mantiene un aumento del gasto cardiaco originando un incremento de la perfusión capilar periférica, resultando en concentraciones mayores de Piperacilina en todo el cuerpo. Dulhunty et al., realizaron un ensayo clínico controlado doble ciego en adultos con sepsis severa en una Unidad de Cuidados Intensivos, determinaron las diferencias clínicas y farmacocinéticas entre la dosificación continua e intermitente, empleando Piperacilina/tazobactam, meropenem y ticarcilina/acido clavulánico, midieron CIM de los antibióticos en los días 3 y 4 de tratamiento, concluyeron que la administración continua de los betalactámicos logra concentraciones más altas en plasma que la administración intermitente, con una mejoría en la curación clínica para la ICo 70% vs 43% II ( $p=0,037$ ), puesto que la dosificación continua permite tener mayores  $T > CIM$ , en particular para las bacterias con altas concentraciones CIM comúnmente aisladas en la unidad de cuidados intensivos. <sup>23</sup>

En la población pediátrica Cies, Shankar, Schlichting y Kutí en una unidad de cuidados intensivos determinaron la farmacocinética de Piperacilina/tazobactam para justificar la dosis optima en niños críticamente enfermos (1-6 años) empleando la Simulación de Montecarlo a la dosis: 50 mg/kg cada 4 hrs, 80 mg/kg cada 8 horas y 100 mg/kg cada 6 hrs (en base a Piperacilina), a la velocidad de infusión estándar de 30 min y en infusión prolongada de 3 ó 4 horas, respectivamente, así como la dosis de 400 mg/kg en

infusión continúa. Encontraron que los únicos regímenes de dosificación óptimos para *Pseudomonas aeruginosa* (MIC 16 µg/ml) fueron 100 mg/kg cada 6 hrs administrados en una infusión prolongada de 3 horas y 400 mg/kg en infusión continua de 24 horas, logrando un 77,7% y 74.8% de la PTA (probabilidad de alcanzar el objetivo farmacodinámico ) respectivamente. <sup>24</sup>

Además del tratamiento de las infecciones nosocomiales en pacientes inmunocompetentes, la ICo de antibióticos betalactámicos puede ser de especial utilidad en situaciones clínicas como la fibrosis quística y neutropenia febril, con pocos estudios realizados en este último grupo de pacientes.

Dalle et al, en un estudio realizado en niños con cáncer, fiebre y neutropenia tratados con ceftazidima en ICo, encontraron niveles séricos de ceftazidima similares a las 23, 27, 30, 36 y 43 horas del inicio de la infusión, bien tolerados y sin modificar la depuración de creatinina ni los niveles séricos de ésta. <sup>14</sup>

Marshall et al, proponen la administración de ceftazidima a dosis bajas y en ICo en pacientes con fiebre y neutropenia con criterios de bajo riesgo, con resultados favorables en el 68% de los pacientes estudiados a las 48 hrs de seguimiento; permitiendo reducir costos en cuanto a tratamiento y estancia hospitalaria. <sup>25</sup>

Otros estudios basados en la integración de datos farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) mediante el uso de modelos teóricos basados en Simulaciones de Monte Carlo, realizados con Piperacilina/tazobactam, aztreonam, ceftazidima, cefepime y meropenem, coinciden en mayor probabilidad de alcanzar el  $T^{ss} > CIM$  óptimo (con  $C_{ss}/CIM \geq 4$ ) con regímenes en ICo frente a los actualmente empleados en II (Tabla 2). <sup>4</sup>

TABLA 2. Estudios farmacocinéticos/farmacodinámicos de simulación de distintas pautas de administración de antibióticos betalactámicos en infusión intermitente y en infusión continua

Antibiótico	Estudio	Microorganismo y CIM (µg/ml)	Regímenes terapéuticos	Objetivo FC/FD	p <sup>a</sup> (%)
Piperacilina-tazobactam	Kuti et al	<i>P. aeruginosa</i> Media CIM <sub>95</sub> : 4 (intervalo: 0,09-64)	9 a 13,5 g en IC de 24 h	CIM	97
				2 × CIM	93
				4 × CIM	85
				5 × CIM	81
				6 × CIM	77
	Frei et al	<i>P. aeruginosa</i> Media CIM <sub>95</sub> : 128	13,5 g en IC de 24 h	≥ 1 × CIM	80
Reese et al	Microorganismos productores de betalactamasas Media CIM <sub>95</sub> : 64/4 Media CIM <sub>95</sub> : 1.024/4	3,375 g c/4 h en II 3,375 g c/6 h en II 4,5 g c/8 h en II 6,75 g en IC de 24h 13,5 g en IC de 24 h	T <sup>95</sup> <sub>0,5CIM</sub> ≥ 40% T <sup>95</sup> <sub>0,5CIM</sub> ≥ 40% T <sup>95</sup> <sub>0,5CIM</sub> ≥ 40% ≥ 2 × CIM ≥ 2 × CIM	43 27 17 10 31	
Coftazidima	Frei et al	<i>P. aeruginosa</i> Media CIM <sub>95</sub> : 32	3 g en IC de 24 h	≥ 1 × CIM ≥ 4 × CIM	83 63
			Cefepime	Reese et al	Microorganismos productores de betalactamasas Media CIM <sub>95</sub> : 8 Media CIM <sub>95</sub> : 16
1 g c/12 h en II	T <sup>95</sup> <sub>0,5CIM</sub> ≥ 60%	27			
2 g c/12 h en II	T <sup>95</sup> <sub>0,5CIM</sub> ≥ 60%	58			
3 g en IC de 24 h	≥ 2 × CIM	46			
4 g en IC de 24 h	≥ 2 × CIM	77			
Frei et al	<i>P. aeruginosa</i> Media CIM <sub>95</sub> : 32	4 g en IC de 24 h		≥ 1 × CIM ≥ 4 × CIM	82 43
Tam et al	<i>P. aeruginosa</i> Intervalo CIM <sub>95</sub> : 0,5-16 mg/dl	2 g c/12 h II de 30 min 2 g c/8 h II de 30 min 2 g c/12 h II de 6 h 4 g en IC de 24 h	T <sup>95</sup> <sub>0,5CIM</sub> ≥ 83% T <sup>95</sup> <sub>0,5CIM</sub> ≥ 83% T <sup>95</sup> <sub>0,5CIM</sub> ≥ 83% T <sup>95</sup> <sub>0,5CIM</sub> ≥ 83%	5-39** 21-68** 18-63** 65-81**	
Meropenem	Krueger et al	<i>P. aeruginosa</i> < 30% de las cepas con CIM < 0,25 µg/ml	500 mg c/8 h en II	T <sup>95</sup> <sub>0,5CIM</sub> ≥ 40%	52
			1 g c/8 h en II	T <sup>95</sup> <sub>0,5CIM</sub> ≥ 40%	64
			1,5 g en IC de 24 h	T <sup>95</sup> <sub>0,5CIM</sub> ≥ 40%	76
			3 g en IC de 24 h	T <sup>95</sup> <sub>0,5CIM</sub> ≥ 40%	83

<sup>a</sup>Probabilidad de alcanzar el objetivo FC/FD.

\*\*Probabilidad calculada según el valor del aclaramiento de creatinina de los pacientes (60 a 120 ml/min).

CIM: concentración inhibitoria mínima; FC: criterios farmacocinéticos; FD: criterios farmacodinámicos; IC: infusión continua; II: infusión intermitente; T<sup>95</sup><sub>0,5CIM</sub>: tiempo durante el cual la concentración de antibiótico libre en estado de equilibrio estacionario supera la CIM.

Fuente: López Suñé E, et al. Algunas reflexiones acerca de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua

En un estudio reciente realizado por Delvallée et al, en población pediátrica con cáncer, fiebre y neutropenia (19 pacientes) sobre la optimización de la dosis de Piperacilina/tazobactam en ICo con base a la Simulación de Monte Carlo, con respecto a PK/PD y la PTA, han demostrado que la dosis de 400 mg/kg/día tiene mayor probabilidad de alcanzar PTA contra *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes oncológicos, en comparación con el régimen estándar de 300 mg/kg/día. <sup>26</sup>

En el Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund" del CMN Siglo XXI, los pacientes hemato-oncológicos con fiebre y neutropenia, reciben de manera inicial el tratamiento con Piperacilina/tazobactam como monoterapia desde 2007 debido a la elevada frecuencia de enterobacterias productoras de betalactamasas, como una estrategia para disminuir la presión selectiva a cefalosporinas, limitar la persistencia y diseminación de la resistencia. Desde la introducción de Piperacilina/tazobactam las enterobacterias y *Pseudomonas sp* aisladas en el hospital han tenido una resistencia menor al 20%, por lo que continúa empleándose como esquema inicial. <sup>27</sup>

Hasta el momento la mayoría de los estudios que evalúan la efectividad de la ICo de betalactámicos se ha realizado en adultos, la información en niños es limitada, aún más bajo la condición de fiebre y neutropenia. Es por ello que nuestro estudio se centró en la población pediátrica con cáncer, fiebre y neutropenia. No

existe hasta el momento ensayos clínicos en los cuales se busque optimizar la dosis terapéutica de betalactámicos en ICo vs II en este tipo de población. Los estudios realizados hasta la fecha, comparan datos cinéticos teóricos (estudios de Montecarlo), datos cinéticos in vivo, así como datos de eficacia, coste/efectividad y seguridad entre las dos formas de administración. Siendo nuestro objetivo primario evaluar la eficacia clínica (defervescencia de la fiebre, desaparición de los signos y síntomas presentes al ingreso hasta el egreso hospitalario) de la ICo vs II de Piperacilina/tazobactam, considerando que esta sea igual o superior (85% ICo vs II 70%).

En nuestro estudio se administró la dosis estándar para el grupo de II de 300 mg/kg/día, y para la ICo una dosis de carga con base a Piperacilina de 75 mg/kg/dosis (25% de la dosis total) seguida de la infusión continua a 300 mg/kg/día, de acuerdo a las recomendaciones para betalactámicos en ICo con la finalidad de alcanzar niveles terapéuticos desde el inicio del tratamiento<sup>13</sup>. Cabe comentar que nuestro proyecto fue iniciado desde abril 2012, mucho antes de la publicación de Delvallée et al,<sup>26</sup>. Estos autores igualmente emplearon una dosis de carga con un 30% de la dosis total (100mg/kg/dosis) seguida de la infusión continua de Piperacilina/tazobactam a 300 mg/kg/día, en 19 pacientes; la mayoría de ellos con leucemia. Mediante la Simulación de Monte Carlo, encontraron que con una dosis de 400 mg/kg/día precedida por una dosis de carga 100mg/kg es apropiada para MIC de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes hematológicos.

Considerando las recomendaciones actuales que apoyan el uso de los betalactámicos en infusión continua, es necesario evaluar esta modalidad terapéutica para establecer su eficacia en los pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia atendidos en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.

## **JUSTIFICACIÓN**

En estudios recientes en donde se han comparado la modalidad de administración de betalactámicos (ICo vs II) y en dónde se han evaluado aspectos cinéticos teóricos (estudios de Montecarlo), datos cinéticos in vivo, así como datos de eficacia, coste/efectividad y seguridad, han reportado una eficacia superior de la modalidad continua sobre la intermitente, la mayoría de estos estudios han sido realizados en población adulta, la información en niños es limitada.

En los pacientes con neutropenia y fiebre, la concentración sérica del antibiótico es fundamental para eliminar bacterias patógenas, por tanto, es posible que la administración en infusión continua sea una alternativa terapéutica de mayor eficacia que la administración intermitente. Es necesario evaluar la eficacia de esta modalidad como esquema empírico en pacientes pediátricos que se hospitalizan por un episodio de fiebre y neutropenia.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la eficacia de Piperacilina/tazobactam administrada en infusión continua comparada con la infusión intermitente en los pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia?

## **HIPÓTESIS**

La administración de Piperacilina/tazobactam en infusión continua tendrá una eficacia de 85% en comparación con 70% de la infusión intermitente para pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia.

## **OBJETIVOS**

**OBJETIVO GENERAL:** Evaluar la eficacia de la administración de Piperacilina/tazobactam en infusión continua vs infusión intermitente en pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia atendidos en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI.

**OBJETIVOS ESPECIFICOS:** Conocer la respuesta clínica en relación a aislamientos microbiológicos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Ética e Investigación del Hospital de Pediatría el 16 de marzo del 2012, registrado con el Número de Registro R-2012-3603-14.

**Diseño:** Ensayo clínico controlado abierto, unicéntrico y grupos paralelos.

**Lugar donde se realizó el estudio:** UMAE Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, que es una Unidad Hospitalaria de Tercer Nivel de atención en Pediatría.

**Universo de estudio:** Pacientes hemato-oncológicos con evento de neutropenia y fiebre o que durante su estancia hospitalaria lo presentaron, en el periodo del 22 de abril 2012 al 28 de enero 2014.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Menores de 17 años.
- Candidatos a recibir Piperacilina/tazobactam como tratamiento empírico.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con daño renal como efecto adverso del tratamiento con quimioterapia (tubulopatía por quimioterapia)
- Sospecha de infección relacionada a dispositivos vasculares (temporal o permanente) al ingreso.
- Pacientes con evento reciente (<1 mes) de infección por MRSA o *S. pneumoniae*.
- Antecedente de reacción alérgica a alguno de los antimicrobianos empleados.
- Antecedente de un episodio de fiebre y neutropenia en los 30 días previos al ingreso.
- Pacientes con sepsis grave o choque séptico al momento del ingreso.
- Pacientes en quimioterapia paliativa.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que presentaron de datos de toxicidad renal asociada a quimioterapia durante su estancia hospitalaria.
- 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.
- Pacientes con infecciones micóticas o virales como causa de fiebre, con aislamiento de Gram positivos y bacilos Gram-negativos multirresistentes.
- Pacientes con focalización clínica: neumonía, colitis neutropénica, infección de piel y tejidos blandos (celulitis, fisuras/abscesos perianales) en quienes se modificó el tratamiento en las primeras 72 horas de iniciado el mismo.
- Pacientes del grupo ICo en quienes se suspendiera la infusión del antibiótico por más de 4 horas independientemente de la causa.
- Pacientes que fallecieron durante el estudio independientemente de la causa.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo variable	de Escala de medición
<b>Sexo</b>	Conjunto caracteres, anatómicos fisiológicos que distinguen al hombre de la mujer entre los individuos de una misma especie.	Género identificado al ingreso y referido en el expediente.	Universal	Cualitativa nominal
<b>Edad</b>	Tiempo que ha transcurrido desde su nacimiento a la fecha actual.	Número de años y meses referidos por el paciente y anotados en el expediente.	Universal	Cuantitativa discontinua
<b>Fiebre</b>	Es el incremento de la temperatura corporal en una única medición >38.3°C o >38.0°C sostenida por un periodo de 1 hora.	Temperatura axilar >38.3°C en una medición o >38.0°C sostenida por más de 1 h o medida en múltiples ocasiones al día al ingreso o durante su estancia hospitalaria.	Universal	Cuantitativa continua
<b>Neutropenia</b>	Cuenta de neutrófilos <500 cel/mm <sup>3</sup> , o que se espera disminuya a <500cel/mm <sup>3</sup> en las siguientes 48 hrs.	Cuenta de neutrófilos <500 cel/mm <sup>3</sup> , o que se espera disminuya a <500cel/mm <sup>3</sup> en las siguientes 48 hrs, al ingreso o durante su estancia hospitalaria.	Universal	Cuantitativa discontinua
<b>Proteína C reactiva (PCR)</b>	Es la determinación de una proteína plasmática de fase aguda cuyo nivel incrementa durante los procesos inflamatorios.	Se determinó de PCR al ingreso o durante el internamiento.	Universal	Cuantitativa discontinua
<b>Enfermedad subyacente (cualquier tipo de cáncer)</b>	Conjunto de enfermedades en las cuales el organismo produce un exceso de células malignas con invasión de tejido circundante y, a veces metástasis.	Cualquier enfermedad maligna establecida como diagnóstico de base y confinada en el expediente clínico.	Independiente	Cualitativa nominal
<b>Infección microbiológicamente documentada</b>	Infección en la cual se tiene identificación microbiológica del agente etiológico	Infección en la cual se tiene identificación microbiológica del agente etiológico.	Independiente	Cualitativa nominal
<b>Infección clínicamente documentada</b>	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	Independiente	Cualitativa nominal
<b>Fiebre de origen desconocido</b>	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.	Independiente	Cualitativa nominal
<b>Comorbilidad</b>	La coexistencia en un mismo individuo de enfermedad inicial y complicaciones asociadas o enfermedades concomitantes.	La presencia de enfermedad inicial y posibles complicaciones asociadas a tratamiento establecido	Independiente	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos</b>	Glucoproteína que estimula el crecimiento de células progenitoras mieloides y su diferenciación a granulocitos y macrófagos.	Glucoproteína que estimula el crecimiento de células progenitoras mieloides y su diferenciación a granulocitos y macrófagos, empleada en episodios de fiebre y neutropenia en pacientes con cáncer.	Independiente	Cualitativa nominal dicotómica

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	de Escala de medición
<b>Modo de administración antibiótico.</b>	de Tratamiento antibacteriano, de amplio espectro, con cobertura para bacilos Gram-negativos, incluyendo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	de Forma en que se administró el antibiótico: ya sea en infusión intermitente (Grupo 1: cada 6 horas en lapso de 30 minutos) o infusión continua (Grupo 2) durante 24 horas, indicado de manera aleatoria durante al menos 5 días.	De Intervención	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Respuesta terapéutica a 72 horas</b>	de Curación del paciente con resolución de signos y síntomas mediante el uso de tratamiento antimicrobiano.	de Pacientes que evolucionaron sin fiebre o con defervescencia de la misma a 72 horas del inicio de tratamiento antimicrobiano.	Dependiente	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Fracaso terapéutico</b>	de Persistencia de signos y síntomas iniciales (fiebre y datos clínicos de infección) al 5° día de tratamiento, a pesar de manejo antimicrobiano adecuado, o bien en los que se modificó el esquema empírico inicial.	de Se consideró fracaso si el paciente persistió con fiebre o datos clínicos de infección al 5° día de tratamiento, o bien, en los que se modificó el esquema empírico inicial.	Dependiente	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Eficacia</b>	de Calidad de una intervención que la hace capaz de producir el efecto deseado cuando se aplica en condiciones ideales, cumpliendo los criterios de excelencia en su ejecución técnica y utilización en grupos de pacientes con criterios estrictos de inclusión y exclusión.	de Se consideró eficacia terapéutica a la defervescencia de la fiebre, mejoría clínica al 5° día de tratamiento y egreso satisfactorio de los pacientes participantes.	Dependiente	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Muerte</b>	de Cese definitivo e irreversible de las funciones vitales respiratorias, cardiovascular y nerviosa.	de Cese definitivo e irreversible de las funciones vitales respiratorias, cardiovascular y nerviosa, en pacientes con fiebre y neutropenia, participantes en estudio.	Dependiente	Cualitativa nominal Dicotómica

Intervención: de manera aleatoria se incluyó a los pacientes en 2 grupos:

**Grupo 1.** Pacientes que recibieron Piperacilina/tazobactam en infusión intermitente.

**Grupo 2.** Pacientes que recibieron Piperacilina/tazobactam en infusión continua.

### Descripción general del estudio.

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 de forma aleatoria a base a una tabla de números aleatorios, se realizaron 210 sobres (105 por grupo) en donde se incluyó la modalidad de tratamiento, los cuales fueron abiertos posterior a la aceptación por los padres y firma de consentimiento informado, de acuerdo al día en que iniciaron el tratamiento antimicrobiano. El grupo 1, recibió la Piperacilina/tazobactam en infusión

intermitente y el grupo 2, Piperacilina/tazobactam en infusión continua. Los pacientes podían ingresar en más de una ocasión al estudio siempre y cuando fuera el intervalo de tiempo entre un episodio y otro mayor de 30 días. Todos los antimicrobianos fueron administrados por vía intravenosa, en el grupo 1 (II) la dosis de Piperacilina/tazobactam fue de 300 mg/kg/día (solución glucosada 5% a dilución 50mg/ml) con base en la Piperacilina dividida en 4 dosis, sin exceder de 16 g/día. La dosis en el grupo 2 (ICo), tuvo una dosis inicial de carga de 75 mg/kg a pasar en 30 minutos (solución glucosada 5% a dilución 50mg/ml), seguida de la dosis de 300 mg/kg/día (solución glucosada 5% a dilución 25mg/ml) en bomba de infusión cada 24 horas.

Los pacientes fueron evaluados todos los días mediante la hoja de recolección de datos (Anexo 2). Se supervisó al personal de enfermería para la preparación, horario de administración y velocidad de infusión correcta en ambas modalidades de tratamiento hasta la curación del evento agudo y finalizar un curso razonable de tratamiento (5 días).

### **Evaluación clínica y de laboratorio.**

Se realizó una historia clínica completa y examen físico al momento del ingreso de cada paciente. Se solicitó a su ingreso, determinación de biometría hemática, PCR, dos hemocultivos periféricos, estos últimos tomados de 2 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 horas 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 y Médico Infectólogo tratante, tomando las decisiones de acuerdo a las guías de manejo vigentes para paciente con episodio de neutropenia y fiebre.<sup>29</sup> Para los microorganismos aislados a partir de los cultivos tomados, se realizó su identificación y perfil de sensibilidad con base a las recomendaciones internacionales por Sistema automatizado VITEK 2.

### **Clasificación de los episodios de neutropenia y fiebre, y criterio de respuesta terapéutica.**

Los episodios febriles fueron clasificados como: 1. Infecciones microbiológicamente documentadas, 2. Infecciones clínicamente documentadas, y 3. Fiebre sin origen.

Se realizó un análisis preliminar a 72 horas del tratamiento, en base a la defervescencia de la fiebre en ambas modalidades de tratamiento, con base a las directrices de fiebre y neutropenia para la modificación

del esquema empírico inicial en caso de persistencia de la fiebre. Se consideró como eficacia 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 y el paciente fue egresado. Se consideró como falla al tratamiento cuando: a) hubo persistencia de la fiebre al 5º día de tratamiento, b) cualquier modificación al tratamiento empírico inicial en pacientes con o sin aislamiento microbiológico y c) si el paciente falleció a consecuencia de la infección primaria.

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.

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

El tamaño de la muestra fue calculado tomando en cuenta una diferencia entre ambos grupos del 15%, nivel de confianza del 95%, poder estadístico de 80%, esperando una eficacia para el grupo de terapia intermitente de 70% y 85% para el grupo de intervención, se obtuvo un total de 100 episodios para cada grupo; considerando una pérdida estimada del 10%, se requieren un total de 210 episodios de fiebre y neutropenia. Hasta el momento se cuenta con más del 50% de los episodios evaluables.

## **Análisis estadístico**

Se empleó estadística descriptiva con cálculo de frecuencias simples y porcentajes para las variables cualitativas, para las variables cuantitativas media o mediana, según su distribución.

Estadística inferencial: Para la asociación de las variables cualitativas se utilizó Chi-cuadrada de Mantel-Haenszel y prueba exacta de Fisher cuando el valor en la casilla fue menor 5. Se realizó análisis multivariado tipo regresión logística para controlar las variables independientes que pudieran influir en la respuesta al tratamiento. Se realizó análisis de intención a tratar.

## **Aspectos éticos**

De acuerdo al Reglamento en Materia de Investigación de la Ley General de Salud, el estudio corresponde a una investigación en población vulnerable (menores de edad), que se clasifica como de riesgo mayor al mínimo, y requiere carta de consentimiento informado (anexo 1). El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación con el número de Registro R-2012-3603-14.

## RESULTADOS

Durante el período comprendido del 22/abril/2012 al 28/enero/2014, se presentaron 280 eventos de neutropenia y fiebre (Figura 1), 175 cumplían con los criterios de inclusión, de los cuales se eliminaron 20. Se evaluaron 155 episodios, asignados a una de las modalidades de tratamiento antimicrobiano empírico: Piperacilina/tazobactam infusión intermitente (Grupo 1) o Piperacilina/tazobactam infusión continua (Grupo 2), con 90 episodios para grupo 1 y 65 para Grupo 2.

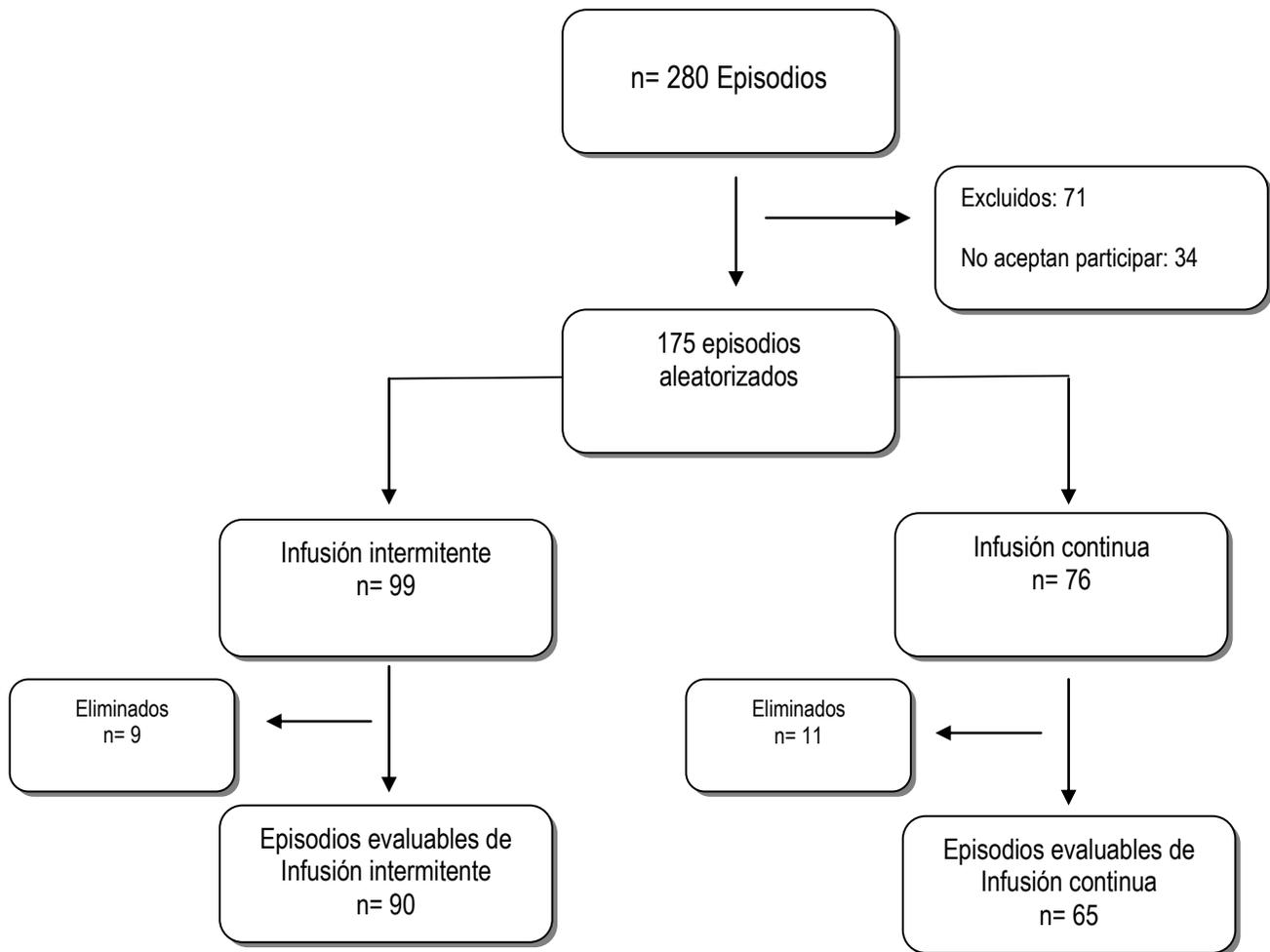


Figura 1. Distribución de los episodios de neutropenia y fiebre ocurridos en el período de estudio.

Respecto a los 20 pacientes eliminados, del grupo 1 (II) fueron 9 vs grupo 2 (ICo) 11. Los motivos fueron los siguientes: Del grupo 1 (II), 3 fueron eliminados por aislamientos microbiológico (Gram positivos), 6 por focalización clínica (2 abscesos perianales y 4 neumonías) con modificación en el tratamiento en las primeras 72 horas del inicio del mismo. Del grupo 2 (ICo), 3 fueron eliminados por aislamiento microbiológico (1 Gram positivos y 2 enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido), 3 por focalización clínica (2 neumonías y 1 colitis neutropénica) igualmente con modificación en el tratamiento en las primeras 72 horas, 3 niños por no contar con acceso venoso periférico (suspensión de infusión por >4 horas), 1 por documentarse infección viral (estomatitis herpética) y 1 por documentarse tubulopatía con platinos durante la infusión continua.

De los 155 episodios evaluables se incluyeron 91 pacientes del sexo masculino y 64 del sexo femenino. Con una mediana de edad de 9 y 10 años, para el grupo II e ICo, respectivamente. Se incluyeron 23 pacientes hematológicos y 132 oncológicos distribuidos de la siguiente forma (Cuadro 1):

**Cuadro 1. Distribución de pacientes por especialidad.**

<b>Enfermedad subyacente</b>	<b>Número de episodios</b>
<b>Leucemia aguda</b>	23
- LLA	16
- LMA	7
<b>Padecimientos Oncológicos</b>	132
- Tumor sólido	71
- Linfoma No Hodgkin	38
- Histiocitosis	3
- Tumor de SNC	20
<b>TOTAL</b>	155

Cuando se realizó la comparación entre ambos grupos, no se encontró diferencia estadísticamente significativa para las variables demográficas, ni para otras variables como enfermedad subyacente (leucemia/enfermedades oncológicas), comorbilidad (desnutrición, obesidad y crisis convulsivas), cifra de PCR, grado de neutropenia, defervescencia de la fiebre (primeras 72 horas), empleo de factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos. Sólo el hecho de tener una infección clínica o microbiológicamente documentada tuvo significancia estadística con un valor  $p < 0.001$  (Cuadro 2).

**Cuadro 2. Características generales de los episodios de acuerdo a la modalidad de tratamiento empleado.**

<b>Variables</b>	<b>Grupo 1 II n= 90</b>	<b>Grupo 2 ICo n= 65</b>	<b>Valor p</b>
<b>Sexo</b>			
Masculino	51 (56.7%)	40 (61.5%)	0.65**
Femenino	39 (43.3%)	25 (38.5%)	
<b>Edad (mediana en años)</b>	9 (1-16)	10 (1-16)	0.69
<b>Enfermedad subyacente</b>			
Oncológicos	79 (87.8%)	53 (81.5%)	0.39**
Leucemias	11 (12.2%)	12 (18.5%)	
<b>Comorbilidad</b>			
Si	4 (4.5%)	6 (9.2%)	0.38**
No	86 (95.5%)	59 (90.8%)	
<b>Neutropenia</b>			
0-100 células/mm <sup>3</sup>	62 (68.8%)	50 (77%)	0.43**
101-500 células/mm <sup>3</sup>	28 (31.2%)	15 (23%)	
<b>Defervescencia de la fiebre a 72 horas</b>	81/90 (90%)	53/65 (81.5%)	0.12**
<b>Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos</b>			
Si	59 (65.5%)	37 (57%)	0.31**
No	31 (34.5%)	28 (43%)	
<b>Infección microbiológicamente documentada</b>	9 (10%)	5 (7.5%)	<0.001**
<b>Infección clínicamente documentada</b>	4 (4.4%)	9 (13.8%)	<0.001**
<b>PCR</b>			
< 90 mg/L	50 (55.5%)	30 (46.2%)	0.25**
> 90 mg/L	40 (44.5%)	35 (53.8%)	

\*\* Exacta de Fisher

De manera global en el 9.0% se identificó un agente etiológico microbiológico y en el 8.5% de los episodios se encontró una infección clínicamente documentada (Cuadro 3). No hubo diferencia estadística en la distribución de estos episodios de acuerdo a la modalidad de tratamiento (p=0.12)

**Cuadro 3. Distribución de los episodios de neutropenia y fiebre en cada grupo de tratamiento.**

Tipo	Grupo 1 II (n= 90)	Grupo 2 ICo (n= 65)	Total (n=155)
<b>Infección microbiológicamente documentada</b>	9 (10%)	5 (7%)	14 (9%)
<b>Infección clínicamente documentada</b>	4 (4%)	9 (15%)	13 (8.5%)
<b>Fiebre de origen desconocido</b>	77 (86%)	51 (78%)	128 (82.5%)

En los 14 episodios clasificados como infección microbiológicamente documentada (Cuadro 4), se obtuvo el mayor número de aislamientos en hemocultivo y un paciente también tuvo el mismo microorganismo en el cultivo de punción (*Pseudomonas aeruginosa*). Las enterobacterias fueron los principales microorganismos aislados (Cuadro 4), seguido de *Staphylococcus* sp y *Pseudomonas aeruginosa* en orden de frecuencia, no hubo aislamiento de levaduras. Los pacientes con aislamiento de Gram positivos (*Staphylococcus* sp y *Bacillus* sp) se eliminaron ya que se modificó el tratamiento.

**Cuadro 4. Agentes etiológicos de acuerdo a origen de aislamiento.**

Microorganismo	Origen	Grupo 1 II	Grupo 2 ICo
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i></b>	Hemocultivos periféricos y una punción/aspiración	4	1
<b><i>Klebsiella oxytoca</i></b>	Hemocultivos periféricos	1	0
<b><i>Salmonella enteritidis</i></b>	Hemocultivos periféricos	2	0
<b><i>Escherichia coli</i></b>	Hemocultivos periféricos	1	1
<b><i>Escherichia coli</i> BLEE</b>	Hemocultivos periféricos	0	1
<b><i>Enterobacter cloacae</i></b>	Hemocultivos periféricos	1	1
<b><i>Klebsiella pneumoniae</i> BLEE</b>	Hemocultivos periféricos	0	1
<b>TOTAL</b>		9	5

Con respecto a los aislamientos microbiológicos, de los 5 aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* (independientemente de la modalidad de tratamiento), todos fueron sensibles a Piperacilina/tazobactam en el informe de sensibilidad (CIM), del grupo de II sólo se modificó el tratamiento en un paciente a carbapenémico por persistencia de la fiebre al 5º día de tratamiento, considerándose falla terapéutica. Del aislamiento de *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae*, se modificó el tratamiento a carbapenémico ante la persistencia de la fiebre, considerándose como fallas al tratamiento. Con respecto al aislamiento de *Klebsiella oxytoca* (Grupo II) se modificó el tratamiento a carbapenémico por persistencia de la fiebre y

documentar colonización del catéter puerto por mismo agente. Al tener la identificación de *Salmonella enteritidis* en 2 pacientes se desescaló el tratamiento a cefotaxima de acuerdo a las recomendaciones internacionales de tratamiento para este aislamiento microbiológico, y con respecto a los aislamientos de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (2 pacientes) igualmente si dirigió manejo con carbapenémico al tener disponible el perfil de sensibilidad.

Con respecto a las infecciones clínicamente documentadas (Cuadro 5) del grupo de II, de los 2 pacientes con infección de piel y tejidos blandos, uno finalizó tratamiento con Piperacilina/tazobactam, y al otro se adicionó vancomicina. De los 2 pacientes con colitis neutropénica, a uno de ellos se adicionó vancomicina y al segundo se escaló el tratamiento con carbapenémico por mala evolución clínica. Del grupo ICo, de las infecciones a nivel de piel y tejidos blandos, de los 4 pacientes documentados, sólo en 1 se modificó tratamiento a carbapenémico por fisura perianal y persistencia de la fiebre. De los 3 pacientes con neumonía, continuaron con Piperacilina/tazobactam y se les adicionó vancomicina. A los 2 pacientes con colitis neutropénica se modificó tratamiento a carbapenémico.

**Cuadro 5. Infecciones clínicamente documentadas en ambas modalidades de tratamiento.**

<b>Sitio de Infección</b>	<b>Grupo 1 II</b>	<b>Grupo 2 ICo</b>
Piel y tejidos blandos	2	4
Neumonía	0	3
Colitis neutropénica	2	2
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>9</b>

### **Desenlace**

Se evaluó con base a 4 variables de desenlace para ambos grupos (Cuadro 6):

- Respuesta a 72 horas de tratamiento (en base a defervescencia de la fiebre)
- Fracaso al 5 día.
- Eficacia del tratamiento al 5º día.
- Muerte.

**Cuadro 6. Desenlace de los pacientes con episodio de fiebre y neutropenia.**

<b>VARIABLES DE DESENLAJE</b>	<b>GRUPO 1 II N= 90</b>	<b>GRUPO 2 ICo N= 65</b>	<b>VALOR P</b>
<b>Respuesta a las 72 horas</b>	81 (90%)	53 (81.5%)	0.12
<b>Fracaso al 5° día</b>	11 (12.2%)	14 (21.5%)	0.12
<b>Eficacia al 5° día</b>	79 (87.8%)	51 (78.5%)	0.12
<b>Muerte</b>	1	1	0.81

\*\* Exacta de Fisher

El análisis de la respuesta al tratamiento a las 72 horas se realizó con base a la defervescencia de la fiebre, no encontrando parcialmente una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.12$ ). Del grupo de II 41 pacientes (45.5%) defervescieron en las primeras 24 horas y del grupo de ICo 29 pacientes (44.5%).

Con respecto a la eficacia al 5° día de tratamiento, para el grupo II fue de 87.8% vs 78.5% ICo, con una  $p=0.12$ , estadísticamente no significativo para ambas modalidades de tratamiento.

Se tuvieron 11 fallas en el grupo II y 14 en el grupo ICo (Cuadro 7), de las 11 del grupo de II, 6 correspondieron a infecciones microbiológicamente documentadas, 3 clínicamente documentadas y 2 por fiebre sin origen. De las 14 fallas del grupo de ICo, 4 correspondieron a infecciones microbiológicamente documentadas, 6 clínicamente documentadas y 4 por fiebre sin origen. De los pacientes con fiebre sin origen se modificó el tratamiento por persistencia de la fiebre al 5° día de tratamiento, a pesar de no documentar focalización clínica ni microbiológica. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las fallas documentadas con respecto a la modalidad de tratamiento (Cuadro 7). Se tuvo una muerte en ambos grupos, el de II fue secundaria a progresión a choque séptico con bacteriemia por *Bacillus sp* en las primeras 48 horas de su ingreso y el del grupo de ICo fue por colitis neutropénica.

**Cuadro 7. Fracasos al tratamiento al 5° día por número de aislamiento microbiológico, infección clínica o fiebre sin origen en ambas modalidades de tratamiento.**

Desenlace	Grupo 1: II	Grupo 2: ICo	Valor p*
Microbiológicamente documentada	6/9 (60%)	4/5 (80%)	0.92
Clínicamente documentada	3/ 4 (75%)	6/9 (60%)	0.72
Fiebre sin origen	2/77 (2%)	4/51 (7%)	0.34
Microbiológica + clínicamente documentada	9/15 (60%)	10/14 (71.4%)	0.39

\*Exacta de Fisher

### Análisis multivariado

El análisis multivariado se realizó con la finalidad de discriminar las variables que pueden influir en la respuesta terapéutica al 5° día de manejo (Cuadro 8). La única variable que se encontró estadísticamente significativa fue el tener una infección clínica o microbiológicamente documentada, con una  $p < 0.001$ , (RR 10.51, IC 95% 4.44-24.86), lo cual significa que de estar presente se tienen 10.51 veces más el riesgo de tener fracaso al tratamiento con Piperacilina/tazobactam al 5° día de manejo, independientemente de la modalidad de tratamiento.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar la modalidad de tratamiento empleada (II vs ICo) y el fracaso terapéutico al 5° día, con un valor de  $p = 0.13$  (RR 2.59, IC 95% 0.73 – 9.14).

**Cuadro 8. Análisis multivariado de los factores asociados al fracaso al tratamiento al 5° día.**

Variables	Valor de p	RR	IC 95%
Presencia de Comorbilidad	0.59	1.92	0.17 - 21.68
Neutropenia <100 células/mm <sup>3</sup>	0.49	1.60	0.41 – 6.20
PCR >90mg/L	0.74	1.23	0.35 – 4.27
Infección clínica o microbiológicamente documentada	<0.001	10.51	4.44 – 24.86
Empleo de Factor estimulante de colonias	0.36	1.76	0.51 – 6.03
Vía de administración ICo vs II	0.13	2.59	0.73 – 9.14

### **Análisis de intención a tratar**

Adicionalmente se realizó un análisis de intención a tratar, primero con los 155 pacientes evaluables y se obtuvo una reducción del riesgo absoluto de 9.32%, para la modalidad de infusión continua, con un IC 95% de -2.75% - 21.39%.

Cuando se realizó el análisis con todos los pacientes aleatorizados (175), y se consideró que todos los pacientes eliminados tendrían un resultado desfavorable en ambos grupos, la reducción del riesgo absoluto fue de 7.65%, con un IC 95% de -0.50% - 25.89%.

## DISCUSIÓN

El abordaje terapéutico de los pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia (<500 células/mm<sup>3</sup>) de alto riesgo implica la hospitalización para la administración parenteral de antimicrobianos de amplio espectro hasta que se logre la defervescencia. Esta intervención disminuye considerablemente la mortalidad asociada a los episodios de fiebre y neutropenia.

Actualmente la terapia empírica antibiótica con monoterapia para episodios de fiebre y neutropenia en niños con cáncer de alto riesgo es recomendado, mientras se tenga cobertura antipseudomonas (ceftazidima, carbapénemico y Piperacilina/tazobactam). En un metanálisis realizado por Manji A, Lehnbecher T, et al. <sup>28</sup>, con respecto al fracaso al tratamiento en los niños con fiebre y neutropenia tratados con betaláctamico con cobertura antipseudomonas como monoterapia (Piperacilina/tazobactam), en combinación con amikacina y carbapenémico como monoterapia (imipenem, meropenem), no encontraron diferencia significativa en el fracaso al tratamiento (incluyendo modificación de antibióticos), la mortalidad relacionada con la infección o efectos adversos.

Por lo menos la mitad de los pacientes neutropénicos con episodio de fiebre tienen una infección sistémica o localizada, siendo los principales microorganismos que causan bacteriemia enterobacterias (*Escherichia coli* y *Klebsiella sp*), *Pseudomonas sp*, *Staphylococcus sp* y *Candida sp*; en nuestro hospital, los principales aislamientos microbiológicos son enterobacterias, *Staphylococcus sp*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida sp*, en orden de frecuencia.<sup>29</sup> En nuestro estudio, igualmente fueron los mismos aislamientos en orden de frecuencia, salvo que no se contó con aislamiento de *Candida sp*. Con respecto a la sensibilidad a Piperacilina/tazobactam, todos los aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* (5 aislamientos) y de 7 enterobacterias se reportaron sensibles, sólo se tuvo aislamiento en 2 pacientes de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, en quienes se dirigió el tratamiento específico. Con respecto a las modificaciones que se realizaron en el tratamiento antibiótico, tanto en la infección microbiológicamente como clínicamente documentada, fueron consideradas como fracaso terapéutico; cabe comentar, que en las infecciones microbiológicamente documentadas que se reportaron con adecuada sensibilidad a Piperacilina/tazobactam (8 aislamientos) y en quienes se modificó el tratamiento, fue en base a la persistencia de fiebre al 5º día de tratamiento y mala evolución clínica, que posteriormente mostraron mejoría clínica tras la modificación del antibiótico. Un comportamiento similar se

observó en las 9 infecciones clínicamente documentadas en las que se realizó modificación al esquema inicial, y que igualmente fueron catalogadas como fracaso terapéutico.

Considerando el perfil de susceptibilidad microbiológica de nuestros aislamientos se recomienda continuar la monoterapia empírica inicial con Piperacilina/tazobactam para los episodios de fiebre y neutropenia en niños con cáncer en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI.

Con respecto a la mortalidad, en un meta-análisis realizado por Falagas M, Tansarli G, et al.<sup>30</sup> en población adulta, independientemente de la patología de base, encontraron que la mortalidad fue menor entre los pacientes que recibieron infusión continua de carbapenems o Piperacilina/tazobactam en comparación con lo que recibieron las dosis en infusión intermitente (RR 0.59, IC 95% 0.41-0.83). Pacientes con neumonía que recibieron infusión continua tuvieron menor mortalidad que los que recibieron infusión intermitente (RR 0.50, IC 95% 0.26-0.96), desafortunadamente se cuenta con poca evidencia de otros estudios en pacientes pediátricos. En nuestro estudio la mortalidad fue baja posiblemente debido a que desde el inicio se excluyeron los pacientes con sepsis grave y choque séptico, en quienes ya es conocido, se tiene un mayor índice de morbi-mortalidad.

En lo que corresponde a la farmacocinética y farmacodinamia de betalactámicos en infusión continua en población pediátrica, Walker CM, Lam MW, y Manasco BK,<sup>31</sup> realizaron una revisión sistemática en población pediátrica de 0-18 años de edad, reportando el empleo de ceftazidima como la única estrategia de dosificación continua, a comparación de la población adulta en la que se emplean cefepime y meropenem. Actualmente se cuentan con 2 estudios de Dulhunty et al,<sup>23</sup> y Cies et al,<sup>24</sup> en los cuales empleando la simulación de Monte Carlo han reportado como dosis óptima para Piperacilina/tazobactam en infusión continua la dosis de carga de 100 mg/kg seguida de dosis 400 mg/kg/día, no obstante, en ambos estudios el tamaño de la muestra es pequeño, 19 y 13 pacientes, respectivamente y finalmente las recomendaciones son realizadas en base a la Simulación de Montecarlo, no se cuentan hasta la actualidad con ensayos clínicos en los que se optimice la dosis ni comparen ambas modalidades de tratamiento. Como limitante en nuestro estudio no se cuentan con la disponibilidad de los recursos para realizar la determinación de la farmacocinética y PTA de la Piperacilina/tazobactam, por lo que el objetivo principal fue evaluar la eficacia clínica de Piperacilina/tazobactam en infusión intermitente vs continua, tomando como parámetros de evaluación la defervescencia de la fiebre, la mejoría clínica y desaparición de los signos y síntomas documentados al ingreso hasta el momento del egreso hospitalario. Hasta el

momento nuestros resultados preliminares con respecto a la eficacia terapéutica al comparar ambas modalidades no demuestran diferencia estadísticamente significativa (87.8% II vs 78.5% ICo) con un valor  $p=0.12$ . La mayoría de los episodios corresponden a la categoría de fiebre sin origen (128/155, 82.5%), para los cuales la respuesta es buena en la mayoría de los casos, sin embargo, en el análisis multivariado los episodios con aislamiento microbiológico o las infecciones clínicamente documentadas tienen un mayor riesgo para la falla al tratamiento al 5° día, con un valor de  $p<0.001$  (RR 10.51, IC 95% 4.44 – 24.86). Al comparar el fracaso al 5° día de tratamiento entre ambas modalidades (ICo vs II) no se encontró diferencia estadísticamente significativa  $p=0.13$  (RR 2.59, IC 95% 0.73 – 9.14).

Durante la realización del ensayo clínico se tuvieron algunos problemas: en tres pacientes no se pudo concluir la administración en infusión continua debido a la falta de acceso venoso y la necesidad de transfusión de productos sanguíneos. En algunos casos de pacientes con infección clínicamente (fisura perianal, probable colitis neutropénica, neumonía) se realizó el cambio del antibiótico en las primeras 72 horas de iniciado el tratamiento, los cuales fueron eliminados al momento de realizar el análisis. Con respecto a los 34 pacientes cuyos padres no aceptaron participar se consideró que probablemente al estar afectados emocionalmente por la enfermedad de su hijo (a), y el hecho de escuchar las palabras “estudio de investigación, protocolo”, y al ser invitados a participar (por el grupo de investigadores, grupo de Hematología y Oncología) asumieran que sus hijos (as) serían utilizados como conejillos de indias y no aceptaran ser partícipes del estudio. Por ello es importante que la persona que solicita el consentimiento tenga todos los elementos para asegurar que la maniobra no conllevaba un riesgo para el paciente, en comparación con la modalidad que se utiliza habitualmente.

El tamaño de muestra calculado al inicio del estudio es de 210 pacientes (105 por cada grupo), se cuenta en la actualidad con una base de datos de 175 pacientes, que tras los 20 eliminados, se tiene la muestra analizable de 155 pacientes, más del 50% de la muestra requerida para el estudio. Se espera completar el tamaño de muestra calculado para establecer la eficacia del tratamiento y realizar las recomendaciones pertinentes.

## **CONCLUSIONES**

En este reporte preliminar, se establece que el tratamiento con Piperacilina/tazobactam en infusión continua es tan efectivo como la administración intermitente en pacientes pediátricos con neutropenia y fiebre. Esperamos completar el tamaño de muestra para establecer una recomendación definitiva para este centro hospitalario.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Suárez C, Gudiol F. Antibióticos betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:116–129.
- 2.- Redman R, File TM, Safety of intravenous Infusion of Doripenem. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:S28-35.
- 3.- Chow KM, Hui AC, Szeto CC. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: from bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24:649-53.
- 4.- López E, Soy D, Miana MT, Algunas reflexiones acerca de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:445-52.
- 5.- Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. *Clin Infect Dis*. 1998; 27:10-22.
- 6.- Lau WK, Mercer D, Itani KM, Randomized, Open-Label, Comparative Study of Piperacillin-Tazobactam Administered by Continuous Infusion versus Intermittent Infusion for Treatment of Hospitalized Patients with Complicated Intra-Abdominal Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:3556-61.
- 7.- MacGowan AP, Bowker KE. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:391–402.
- 8.- Craig, WA, Ebert SC. Continuous infusion of B-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother*.1992;36:2577-83.
- 9.- Mouton JW, Vinks AA. Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile?—Efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38:5-15.
- 10.- Moriyama B, Henning SA, Childs R, et al. High-Dose Continuous Infusion B-Lactam Antibiotics for the Treatment of Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections in Immunocompromised Patients. *Ann Pharmacother* 2010;44:929-35.
- 11.- Benko AS, Cappelletty DM, Kruse JA, Rybak MJ. Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected Gram-negative infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40:691-5.
- 12.- Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al. Alveolar concentrations of piperacillin/tazobactam, administered in continuous infusion to patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008;36:1500-6.
- 13.- Pea F, Viale P, Damiani D, et al. Ceftazidime in Acute Myeloid Leukemia Patients with Febrile Neutropenia: Helpfulness of Continuous Intravenous Infusion in Maximizing Pharmacodynamic Exposure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3550-3.
- 14.- Dalle DH, Gnansounou M, Husson MO, et al. Continuous Infusion of Ceftazidime in the Empiric treatment of Febrile Neutropenic Children With Cancer. *J Pediatr Hematol/Oncol*. 2002;24:714-6.

- 15.- Buijk SL, Gyssens IC, Mouton JW, et al. Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudates during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49:121-8.
- 16.- Mouton JW, den Hollander JG. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:931-6.
- 17.- Nicolau DP, Nightingale CH, Banevicius MA, et al. Serum bactericidal activity of ceftazidime: continuous infusion versus intermittent injections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:61-4.
- 18.- Aguilar L, Giménez MJ, Martín JE, et al. Optimización farmacodinámica de la administración de ceftazidima frente a *Pseudomonas aeruginosa*: ¿infusión continua o administración intermitente?. *Rev Esp Quimioterap.* 2005;18:21-5.
- 19.- Lipman J, Gomersall CD, Gin T, et al. Continuous infusion of ceftazidime in intensive care: a randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 1999;43:309-11.
- 20.- Burgess DS, Waldrep T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing. *Clin Ther.* 2002;24:1090-104.
- 21.- Buck C, Bertram N, Ackermann T, et al. Pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam: intermittent dosing versus continuous infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:62–67.
- 22.- Roberts JA, Robertson TA, Dalley AJ, Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis – Bolus versus continuous administration?. *Crit Care Med* 2009; 37:926-33.
23. Dulhunty JM, et al. Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* 2013;56(2):236-44.
- 24.- Cies JJ, Shankar V, Schlichting C, Kuti JL. Population pharmacokinetics of piperacillin/tazobactam in critically ill young children. *Pediatr Infect Dis J.* 2014 Feb;33(2):168-73.
- 25.- Marshall E, Smith DB, O'Reilly SM, et al. Low-dose continuous-infusion ceftazidime monotherapy in low-risk febrile neutropenic patients. *Support Care Cancer.* 2000;8:198-202.
- 26.- Delvallée et al. Optimization of continuous infusion of Piperacillin-Tazobactam in children with fever and neutropenia. *Pediatric Infect Dis J* 2013;32:962-964.
- 27.- Miranda-Navales MG, Peregrino-Bejarano L, Pacheco-Rosas DO. Comparación del tratamiento con Piperacilina/Tazobactam vs Piperacilina/Tazobactam más amikacina como esquema empírico inicial en pacientes pediátricos con cáncer, fiebre y neutropenia. Tesis CMN Siglo XXI, IMSS 2006.
- 28.- Manji A, Lehrnbecher T, Dupuis L, Beyene J, Sung L. A systematic review and meta-analysis of anti-pseudomonal penicillins and carbapenems in pediatric febrile neutropenia. *Support Care Cancer* 2012; 20:2295-2304.

29.- Departamento de Infectología. Paciente con cáncer, fiebre y neutropenia. Guías diagnósticas-terapéuticas, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS 2010.

30.- Falagas M, Tansarli G, Ikawa K, Vardakas K. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013:56

31.- Walker CM, Lam MW, Manasco BK. Continuous and Extended Infusions of B-Lactam Antibiotics in the Pediatric Population. *Ann Pharmacother* 2012,46:1537-1546.

# ANEXOS

**Anexo 1. Carta de Consentimiento Informado**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**Hospital Pediatría de CMN Siglo XXI**

**1.- Nombre del estudio.**

Eficacia de la administración de Piperacilina/tazobactam en infusión continua vs infusión intermitente en pacientes pediátricos que cumplen criterios de fiebre y neutropenia en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI.

**2.- Institución en la cual se realizará.** UMAE del Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI. Aprobado por el Comité Local con el Número de Registro R-2012-3603-14.

**I.-Propósito del estudio.** Lo (a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Hospital de Pediatría de CMN siglo XXI. El estudio tiene como propósito evaluar si la administración de un antibiótico (Piperacilina/tazobactam) en infusión continua, es mejor que la administración habitual (una dosis en media hora cuatro veces al día). Lo(a) estamos invitando ya que su hijo (a) es candidato a recibir este antibiótico ya que cursa con un episodio de fiebre y neutropenia. Otros 210 niños serán invitados a participar en el estudio. La participación es voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea que su hijo(a) participe.

**II.-Procedimientos.** Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

Además de todas las medidas de precaución estándar para evitar infecciones; como son el lavado de manos, el uso de guantes, bata y cubrebocas, en caso necesario, su hijo (a) será asignado a uno de dos grupos de tratamiento: un grupo recibirá el antibiótico (Piperacilina/tazobactam) en infusión continua desde su ingreso (a través de una vena durante todo el día) y el otro grupo, recibirá el mismo antibiótico en cuatro dosis (cada 6 horas), que es la forma habitual de administración de este medicamento. La vigilancia que se llevará a cabo será la misma para todos los pacientes, tanto por sus médicos tratantes, como por el médico infectólogo a cargo del paciente. Se registrarán datos obtenidos del expediente clínico, el cual incluye signos y síntomas clínicos, resultados de laboratorio y estudios radiológicos. Este estudio no requiere de solicitarle estudios extras ni tomar muestras de sangre adicionales. La asignación a los grupos será al azar.

**III.- Posibles riesgos y molestias.** La Piperacilina/tazobactam es el antibiótico de elección inicial que se utiliza en el Hospital de Pediatría para pacientes con evento de fiebre y neutropenia que requieren ser hospitalizados. Sus efectos adversos más comunes son: reacciones locales, como inflamación en el sitio de administración del medicamento, reacciones en la piel como erupción dérmica (ronchas) y reacciones gastrointestinales (náusea, vómito, diarrea). En raras ocasiones pueden presentarse reacciones alérgicas graves, y efectos en el sistema nervioso como confusión, desorientación, somnolencia, espasticidad con movimientos anormales y crisis convulsivas; por ello todos los pacientes que reciben antibióticos se vigilan estrechamente. Se han realizado estudios con pacientes adultos, y no se han presentado más efectos adversos en los que recibieron infusión continua del antibiótico. En caso de presentarse alguna complicación por el uso de Piperacilina/tazobactam, se suspenderá la administración y su hijo (a) recibirá el tratamiento necesario por personal especializado en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.

**IV.- Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.**

Es posible que la administración del antibiótico en infusión continua sea mejor para controlar la infección, y disminuya el tiempo de hospitalización, sin embargo esto no puede garantizarse, ya que muchos factores influyen en la evolución, pero con los resultados de este estudio sabremos si este modo de aplicación del antibiótico es mejor, y podrá ser utilizado en otros niños con fiebre y neutropenia.

**V.- Participación o retiro.**

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide que su hijo(a) no participe, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS. Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. Esto no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS.

## **VI.- Privacidad y confidencialidad.**

La información que se nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificar a su hijo(a) (como su nombre, edad, sexo y diagnósticos) será guardada de manera confidencial y por separado, al igual que los datos obtenidos del expediente clínico y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, personal médico y personal de enfermería sabrán que su hijo (a) está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información a menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley. Cuando los resultados de este estudio sean publicados, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hijo(a). Para proteger esta identidad asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar del nombre.

## **VII. – Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio**

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 8:00 a 16:00 hrs., de lunes a viernes con la Dra. Guadalupe Miranda Novales, que es el investigador responsable del estudio, a los teléfonos del Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI en horas hábiles: 56276900 ext 22507 y 21071, o al celular 5540267372 en otros horarios, o bien con la Dra. Anaí Quezada Herrera al celular 5547958769, Residente de Infectología, del Hospital de Pediatría, ubicado en Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, México, Distrito Federal.

## **3.- Declaración de consentimiento informado**

Se nos ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además hemos leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se nos ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a nuestra satisfacción. Se nos ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en que mi hijo(a) participe en la investigación que aquí se describe.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Participante

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma de los padres y o tutores

\_\_\_\_\_  
Fecha

## **4.- Firma del encargado de obtener el consentimiento informado**

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del encargado de obtener el consentimiento informado

## **5.- Firma de los testigos**

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante



**Anexo 2. Hoja de recolección de datos  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
Hospital Pediatría de CMN Siglo XXI**

**Nombre del estudio.**

Eficacia de la administración de piperacilina/tazobactam en infusión continua vs infusión intermitente en pacientes que cumplen criterios de fiebre y neutropenia en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI.

Nombre: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: M F Enfermedad de base: \_\_\_\_\_

Comorbilidad: \_\_\_\_\_ Diagnóstico de ingreso: \_\_\_\_\_

Signos y síntomas al ingreso: \_\_\_\_\_

Modo de administración de piperacilina/tazobactam: Infusión continua Infusión intermitente Fecha de inicio de tratamiento: \_\_\_\_\_

Fecha de quimioterapia: \_\_\_\_\_ Esquema de quimioterapia: \_\_\_\_\_ Recibió factor estimulante de colonias de granulocitos: Sí No

Factores de riesgo al ingreso de infección bacteriana invasiva:

¿Hace cuántos días recibió quimioterapia?	
¿Enfermedad en recada?	
Cifra de PCR mg/L	
Cuenta de plaquetas/mm <sup>3</sup>	
Tensión arterial	

Evolución:

	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10	Día 11	Día 12	Día 13	Día 14
Temperatura														
Cuenta de neutrófilos														
Cuadro clínico														

Éxito terapéutico: Sí No

Falla terapéutica: Sí No

Aislamiento microbiológico: \_\_\_\_\_ Tratamiento específico: \_\_\_\_\_

Observaciones:

\_\_\_\_\_



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3603  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 16/03/2012

**DR. FORTINO SOLÓRZANO SANTOS**

**P R E S E N T E**

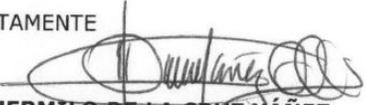
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**"EFICACIA DE LA ADMINISTRACION DE PIPERACILINA/TAZOBACTAM EN INFUSION CONTINUA VS INFUSION INTERMITENTE EN PACIENTES QUE CUMPLEN CRITERIOS DE FIEBRE Y NEUTROPENIA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CMN SXXI"**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

<b>Núm. de Registro</b>
<b>R-2012-3603-14</b>

ATENTAMENTE

  
**DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3603

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL