

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

65
201-

División de Estudios de Postgrado
FACULTAD DE MEDICINA

Hospital American British Cowdray

**MONOTERAPIA EN PACIENTES
CON FIEBRE Y GRANULOCITOPENIA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A
FRANCISCO MORENO SANCHEZ



TESIS CON
FACULTAD DE ORIGEN

México, D. F.

1992



Universidad Nacional
Autónoma de México

UNAM



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 está 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.

INDICE:

| | |
|--------------------------------------|-----|
| 1.- PRESENTACION | I |
| 2.- OFRECIMIENTOS | II |
| 3.- INDICE | III |
| 4.- INDICE DE TABLAS Y CUADROS | IV |
| 5.- INTRODUCCION | 1 |
| 6.- HIPOTESIS | 8 |
| 7.- OBJETIVOS | 9 |
| 8.- MATERIAL Y METODO | 10 |
| 9.- RESULTADOS | 13 |
| 10.- TABLAS | 16 |
| 11.- DISCUSION | 20 |
| 12.- CUADROS | 27 |
| 13.- CONCLUSIONES | 29 |
| 14.- BIBLIOGRAFIA | 30 |

INDICE DE TABLAS Y CUADROS:

- 1.- TABLA ICARACTERISTICAS DE LA POBLACION
- 2.- TABLA IIMICROORGANISMOS AISLADOS
- 3.- TABLA IIIEVALUACION DEL ESQUEMA
- 4.- TABLA IVTOXICIDAD

- 1.- CUADRO IMANEJO INICIAL DEL PACIENTE
- 2.- CUADRO IIFIEBRE PERSISTENTE

INTRODUCCION:

La infección continua siendo una de las complicaciones más importantes en los pacientes con cáncer. Existen diferentes mecanismos que predisponen a la infección en esta población, incluyendo factores locales producidos por el tumor, deficiencias específicas en los mecanismo de defensa por ciertos procesos malignos, así como alteraciones secundarias al uso de antineoplásicos y radiaciones ionizantes (1).

La presencia de granulocitopenia es el factor más importante que predispone a un paciente oncológico a desarrollar infecciones severas. Si bien, es poco común la aparición de granulocitopenia como una causa directa de un proceso maligno, el uso de agentes antitumorales producen frecuentemente como efecto colateral supresión medular. El riesgo de infección así como la seriedad de esta, correlacionan inversamente al número de granulocitos circulantes (2). Estudios en pacientes con leucemia demostraron que concentraciones de granulocitos por debajo de 1000 se acompañan de un mayor riesgo de infección. Por otro lado en pacientes con supresión por quimioterapia se considera con alto riesgo cuando sus cifras se encuentran por debajo de 500 granulocitos totales, existiendo también una relación directa entre la probabilidad de infección y el tiempo de duración de la granulocitopenia (3).

Se denomina granulocito al leucocito que posee granulos e incluyen al basófilo, eosinófilo y neutrófilo, este último es el leucocito más abundante en sangre periférica, teniendo una función definitiva en la respuesta inflamatoria, esto ha

motivado cierta confusión en la terminología, algunos autores prefieren referirse a neutropenia y no a granulocitopenia. La Sociedad del Huesped Inmunocomprometido continua utilizando ambos términos para referirse a este problema (4).

En el proceso de inflamación las células que primero llegan al sitio afectado son los neutrófilos, los cuales son marginados de la circulación realizando posteriormente una migración unidireccional mediada por ciertos estímulos, este fenómeno se denomina quimiotaxis. Una vez terminada la migración el neutrófilo fagocita al agente agresor, esto lo realiza en tres diferentes fases: reconocimiento, proceso por medio del cual, la célula leucocitaria es capaz de distinguir al agente agresor como extraño, requiriendo de opsoninas, factores del complemento e inmunoglobulinas. Una vez reconocido el agente, el neutrófilo lo engloba por medio de la formación de pseudópodos, en este momento el agente queda atrapado en una vacuola fagocitaria o fagosoma, el cual se fusiona con un lisosoma. En el curso de esta acción hay degranulación progresiva del neutrófilo, con liberación de sustancias bactericidas dependientes de oxígeno como peróxido, mieloperoxidasa, radical superóxido y las no dependientes de oxígeno como lactato lisozima, ión hidrógeno y proteasas catiónicas ricas en arginina (5). La actividad del neutrófilo se considera como la base de la respuesta inflamatoria y como un mecanismo de defensa de primera línea.

El manejo de pacientes con granulocitopenia y fiebre, difiere al del inmunocompetente. Existiendo principios que deben

de ser aplicados en el tratamiento de estos pacientes:

A) Toda fiebre que ocurra en un paciente con granulocitopenia debe de ser considerada de origen infeccioso hasta que se demuestre lo contrario. Obviamente, si un paciente acaba de recibir un agente conocido como pirogénico, se debe tener en consideración.

B) Los pacientes con neutropenia no producen los signos y síntomas clásicos de infección; estudios han demostrado que pacientes con infección de vías urinarias y cuenta de granulocitos normales presentaban piuria en el 97% de los casos, mientras que unicamente el 11% de aquellos con infección de vías urinarias diagnosticados por cultivo y con neutropenia presentaron piuria (6). Pacientes neutropénicos con neumonía pueden cursar sin alteraciones en el examen físico e incluso con radiografías normales.

C) Aún cuando los signos de inflamación están ausentes, siempre se debe realizar un examen físico cuidadoso, con especial interés a orofaringe, axilas, región inguinal y áreas perianales, ya que estos sitios pueden ser fuente de infecciones graves.

D) El tratamiento debe iniciarse inmediatamente después del examen físico y toma de cultivos, de no hacerse de este modo la infección puede progresar rápidamente y causar la muerte al paciente. Estudios han demostrado que el inicio tardío del antibiótico puede disminuir su eficacia; pacientes con Pseudomona que recibieron tratamiento después de la toma del primer cultivo tuvieron una respuesta del 74%, comparada con solo el 46% de aquellos pacientes que recibieron antibióticos 24-48 horas después del inicio de

la fiebre (7).

El espectro de microorganismos causantes de infección en pacientes neutropénicos ha cambiado constantemente debido a modificación y avances en el tratamiento de cáncer. Antes de 1960 el *Staphilococcus aureus* era el agente más común en infecciones fatales de pacientes leucémicos (8). Después de la aparición de las Penicilinas resistentes a beta-lactamasas, la frecuencia de infecciones fatales por *S. aureus* disminuyó a menos de 5%. Sin embargo en años recientes debido al uso de catéteres y líneas intravenosas, así como la aparición de *S. aureus* meticilino - resistente ha provocado un incremento en las infecciones por este microorganismo.

Actualmente cerca del 65% de las infecciones son causadas por bacterias gram negativas y 30% por microorganismos gram positivos. De las bacterias gram negativas, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomona aeruginosa* son las más comunes. En cuanto a los gram positivos el *S. aureus* es el más frecuente.

Los pacientes neutropénicos son susceptibles de infección por una gran variedad de agentes poco comunes o bien de limitada patogenicidad. El uso de catéteres intravasculares ha llevado a graves infecciones por *Corynebacterium species*, *Bacillus species*, *Acinetobacter species* y *S. epidermidis*. El uso de antibióticos de amplio espectro se ha asociado con infecciones por *Enterococo*, *Candida species* y *Ps. maltophila*. Se han documentado infecciones nosocomiales en pacientes neutropénicos causados por *Aeromonas hydrophila*, *Clostridium difficile* y JK diphteroides.

Por consecuencia el tratamiento inicial de antibióticos debe intentar cubrir el espectro de microorganismos más frecuentes en estos pacientes, siendo de también importante conocer los agentes prevalentes en el Hospital, así como el patron de sensibilidad y resistencia a ciertos antibióticos (9).

Todos los pacientes con fiebre y cuentas de granulocitos por debajo de 500 deben de recibir antibióticos en forma empírica, generalmente se inicia con una combinación de antibióticos. En 1963 se realizó el primer estudio controlado al azar sobre terapéutica inicial en pacientes neutropénico con fiebre, se utilizó en ese entonces cefalotina y colistín (10). A partir de ese trabajo se han realizado múltiples estudios con diferentes combinaciones de antibioticos.

Basicamente existen cuatro esquemas básicos que deben de ser considerados al iniciar el tratamiento de un paciente con granulocitopenia y fiebre:

A) COMBINACION DE AMINOGLUCOSIDO (GENTAMICINA, TOBRAMICINA, AMIKACINA), CON UNA CEFALOSPORINA DE TERCERA GENERACION (CEFTAZIDIMA, CEFTRIAXONA, CEFOPERAZONA) O BIEN, AMINOGLUCOSIDO CON UNA PENICILINA CON ACTIVIDAD ANTIPSEUDOMONA-CARBOXI O UREIDOPENICILINA (TICARCILINA, PIPERACILINA).

Este tipo de esquema es utilizado frecuentemente ya que tiene dos importantes ventajas; efecto sinérgico en contra de bacilos gram negativos (11) y poca probabilidad de resistencia. Sin embargo su actividad contra bacterias gram positivas es pobre, aunado a este problema es frecuente la nefrotoxicidad, ototoxicidad

e hipokalemia asociada al uso de aminoglucósidos. Este tipo de esquema se recomienda en pacientes con alto riesgo de infección por Ps. aeruginosa.

B) COMBINACION DE DOS MEDICAMENTOS BETA-LACTAMICOS.

Este tipo de esquema se ha desarrollado tratando de disminuir la toxicidad de los aminoglucósidos. Sin embargo estudios han demostrado su menor actividad en relación a otros esquemas (12). La mayor ventaja de este esquema es su baja toxicidad, sin embargo es frecuente la producción de cepas resistentes, además del antagonismo con ciertas combinaciones de beta-lactámicos.

C) VANCOMICINA MAS AMINOGLUCOSIDO Y PENICILINA ANTIPSEUDOMONA (O CEFALOSPORINA DE TERCERA GENERACION).

Este esquema se ha utilizado en quienes se sospecha infección por S. aureus, Streptococcus alfa hemolítico y Corynebacterium species. Existen dos opciones en cuanto al manejo de la vancomicina; utilizarla junto con los otros dos antibióticos desde el principio o bien iniciar con los otros antibióticos, y en caso de no existir respuesta, agregar la vancomicina. En un estudio en donde se administraron los tres antibióticos se demostró menor falla al tratamiento, menos días de fiebre y menos días de estancia intrahospitalaria (13). Sin embargo la posibilidad de toxicidad con tres antibióticos es muy alta, por lo que se recomienda el uso de la vancomicina solo en caso de infección por los microrganismos antes citados.

D) MONOTERAPIA.

Algunos autores han sugerido a las cefalosporinas de tercera

generación como antibióticos adecuados cuando se usan como monoterapia (14,15). En otros estudios se ha demostrado que la respuesta inicial es buena, pero en la mayoría de los casos se requiere de modificaciones en el esquema por la aparición de resistencia (16,17). Por esta razón se recomienda el realizar estudios comparativos que puedan definir la utilidad real de la monoterapia en pacientes neutropénicos (18).

En 1985 se publicó un trabajo en el que se mencionaba al Imipenem como un buen medicamento para iniciar en el paciente con granulocitopenia y fiebre (19).

El Imipenem es un antibiótico carbapenémico estable en presencia de beta-lactamasa. In vitro posee una excelente actividad bactericida en contra de *Ps. aeruginosa* y otros gram negativos que afectan al paciente neutropénico. También se ha demostrado actividad contra gram positivos incluyendo al *S. aureus* y *S. epidermidis*. Es efectivo contra algunos microorganismos anaerobios de tal forma que tiene el mismo espectro de gram negativos que las cefalosporinas de tercera generación, pero a diferencia de estas tiene actividad contra gram positivos y anaerobios (19).

Actúa inhibiendo la biosíntesis de la pared celular siendo bactericida en su acción. Por esta razón se antoja pensar que el Imipenem fuera el antibiótico ideal en pacientes con granulocitopenia y fiebre.

HIPOTESIS:

El Imipenem puede ser utilizado como monoterapia en el tratamiento inicial de pacientes con granulocitopenia y fiebre.

OBJETIVOS:

- 1.- Conocer la eficacia del Imipenem como monoterapia en pacientes con granulocitopenia y fiebre, al compararlo con un esquema combinado de Amikacina mas Ceftazidima.
- 2.- Conocer el tipo de microorganismos mas frecuentes en el Hospital A.B.C. que afectan a pacientes con granulocitopénicos.

MATERIAL Y METODOS:

Entre Junio de 1990 a Octubre de 1991 los pacientes que ingresaron al Hospital A.B.C. de la Ciudad de México con granulocitopenia y fiebre, fueron elegibles para el estudio. Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- A) Granulocitopenia fué definida como una cuenta menor de 500 granulocitos totales.
- B) Fiebre se definió a temperatura mayor de 38.5°C, en ausencia de una causa no infecciosa obvia (productos sanguíneos, medicamentos citotóxicos, actividad o necrosis tumoral).
- C) No haber recibido antibióticos parenterales por al menos 4 días antes del inicio del estudio.
- D) No ser alérgico a la penicilina.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica, nota de ingreso al Hospital con examen físico completo. Se tomaron biometría hemática completa, química sanguínea, examen general de orina, hemocultivos (3), urocultivo, coprocultivo, cultivo de exudado faringeo así como radiografía de torax. Si el paciente tenía cateter de Hickman-Broviac se tomó una muestra del cateter.

Después de la evaluación inicial los pacientes fueron asignados al azar a recibir Ceftazidima y Amikacina en el Grupo I o Imipenem en el Grupo II.

Pacientes en el Grupo I recibieron por vía intravenosa Ceftazidima (FORTUM) a dosis de 90mg/kg/día dividido en 3 dosis; con una dosis máxima de 6 gr. Amikacina (AMIKIN) a 15mg/Kg/día, dividido en 3 dosis. La dosis de Amikacina se ajusto en relación

a la creatinina sérica según la siguiente fórmula:

140 menos edad (años)

Porcentaje de la dosis = -----

creatinina

El paciente en el Grupo I fué evaluado con creatininas cada 48 horas.

El Grupo II recibió Imipenem/cilastatin (TIENAM) a dosis de 1g cada 6 horas, diluido en 100 cc de solución glucosada al 5%, pasandolo en 60 minutos. siendo la dosis a 60mg/kg/dia.

Se documento infección cuando se aislo un microorganismo en uno de los hemocultivos. Si el germen aislado era *S. epidermidis* y el paciente no tenía cateteres intravenosos se requirieron cuando menos de dos hemocultivos positivos para el diagnóstico.

Para afirmar una infección pulmonar se requirió del hallazgo de un nuevo infiltrado radiológico no atribuido a otra causa, con o sin la confirmación microbiologica.

Se definió como infección de vías urinarias, cuando se aislaron más de 100,000 colonias de un solo organismo por mililitro.

Fiebre de origen indeterminado fue diagnosticada cuando la evaluación clínica y microbiológica no revelaron el sitio o la causa de la fiebre.

Se modificó el esquema inicial de antibióticos al documentar la presencia de microorganismo resistente al medicamento(s), agregandose uno o más antibióticos. Se agregó un agente antifúngico cuando persistió la fiebre y la granulocitopenia por más de 96

horas o cuando se identificó un agente específico.

En el caso de deterioro clínico después de 72 horas de iniciado el tratamiento se agregó otro agente al esquema previamente establecido.

La evaluación de la respuesta se realizó clasificando en tres categorías:

1) "Éxito al esquema sin modificación del tratamiento inicial"

Pacientes con recuperación satisfactoria de la fiebre y la granulocitopenia sin agregar o modificar el antibiótico.

2) "Éxito con modificación del esquema inicial"

Episodios en donde el paciente se recuperó al modificar el esquema inicial, ya fuera agregar un antibiótico o cambiar uno por otro.

3) "Falla al esquema"

Muerte del paciente durante la granulocitopenia y la fiebre.

Se catalogó como nefrotoxicidad a un aumento de 0.3mg/dl en la determinación de creatininas séricas seriadas.

Se valoró el costo del tratamiento, tomando a un promedio de 7 días de antibióticos.

El análisis estadístico se realizó en base a la chi cuadrada

RESULTADOS:

Durante un periodo de 14 meses se documentaron 36 episodios de granulocitopenia y fiebre en 21 pacientes. En 5 casos no se cumplieron los criterios de inclusión: Dos pacientes recibieron antibióticos parenterales 72 horas previas al estudio. Un paciente nunca tuvo cifras menores a 500 granulocitos y los otros dos pacientes se refirieron alérgicos a la penicilina y sus derivados. El estudio final consistió en 31 episodios de granulocitopenia y fiebre.

En la tabla I se muestra las características de la población la cual fué asignada al azar a uno de los dos grupos de antibióticos. 15 pacientes (48%), recibieron la combinación de Ceftazidima mas Amikacina y 16 pacientes (52%), el esquema de Imipenem. La edad fué similar en ambos grupos con una media de 46 en el grupo I y 45 en el grupo II. Hubo un paciente en el grupo I de 11 años de edad con sarcoma de Ewing que presentó supresión medular por quimioterapia, este fué el único paciente pediátrico del estudio. La relación entre hombre y mujer fué similar en ambos grupos. Se dividió de acuerdo a la neoplasia subyacente en dos subgrupos; pacientes con padecimientos linfoma o mieloproliferativos y pacientes con tumores sólidos. La división de estos subgrupos fue homogénea. Del total de 31 episodios de granulocitopenia y fiebre, 6 ocurrieron en pacientes con padecimientos mieloproliferativos. El número de granulocitos totales al ingreso al Hospital fué discretamente mayor al grupo I, el cual tuvo una media de 235, mientras que en el grupo II la media fué de

200. Hubo 5 pacientes (31%) en el Grupo II que ingresaron con cuentas de granulocitos por debajo de 100, a diferencia de solo tres pacientes del Grupo I (20%). Los días de granulocitopenia también mostraron cierta diferencia, el promedio de días fué mayor en el Grupo II, con un episodio que duro 24 días.

El diagnóstico de fiebre de origen indeterminado prevaleció en más del 50% de los episodios en ambos grupos. Se documentó infección en 6 pacientes del grupo I, es decir en un 40% de los casos. El diagnóstico se realizó con mayor frecuencia por hemocultivo (27%), hubo 2 pacientes del Grupo I con infección de vías urinarias con urocultivos positivos, uno de estos casos también presentó hemocultivo positivo. En el Grupo II en 7 episodios se documento infección, 5 por hemocultivo (31%) y dos por urocultivo (12.5%). Solo se documentó infección pulmonar en un caso.

En la tabla II se especifican los microorganismos aislados por hemocultivo y urocultivo. En 9 ocasiones se aislaron bacterias gram negativas, 7 cultivos correspondieron a *Escherichia coli* y dos cultivos a *Ps. aeruginosa*. En 3 episodios se encontraron gram positivos, siendo los tres por *S. aureus*. En una sola ocasión se documentó *Candida albicans*.

En la tabla III siguiendo los criterios de evaluación especificados, se observó éxito en ambos grupos sin necesidad de modificar el esquema en más del 50% de los casos; 8 casos del Grupo I (53.5%) y 9 casos del Grupo II (56.3%). En 13 episodios hubo necesidad de modificar el esquema inicial, sin embargo la distribución en los dos grupos fué similar; 7 pacientes requi-

rieron modificación en el grupo I (46.5%) por 6 (37.1%) del grupo II. En 5 de los episodios de grupo I se agrego Vancomicina (33%), en uno Metronidazol (6.6%) y en dos Anfotericina B (13.3%). Uno de los pacientes del grupo I requirió de Vancomicina y posteriormente de Anfotericina. Por otro lado en el grupo II se agregó Metronidazol en un caso (6.2%) y Anfotericina en 5 (31%). No se presentó falla al esquema en ninguno de los 31 episodios de fiebre y granulocitopenia, lo que indica un éxito total de 100% en ambos grupos.

El análisis estadístico demostró que no existe diferencia estadísticamente significativa en los dos grupos tanto para éxito con modificación como éxito sin modificación ($p > 0.05$).

La tabla IV demuestra la relación entre los esquemas utilizados y su toxicidad. En el grupo I se documentó un incremento de creatinina mayor a 0.3 mg/dl en 3 pacientes (20%). En el grupo II no hubo cambios en la creatinina sérica, pero un paciente presento crisis convulsiva tónico-clónica generalizada, la cual se atribuyó a la infusión rápida del Imipenem.

El costo promedio de antibióticos para el Grupo I fue de 3,200,000 pesos, comparado con 2,680,000 del Grupo II.

TABLA I

CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA

| | <u>GRUPO I</u> | <u>GRUPO II</u> |
|---------------------------------------|----------------|-----------------|
| NUMERO DE EPISODIOS | 15 (48%) | 16 (52%) |
| RANGO DE EDAD | 46 (11-69) | 45 (22-70) |
| SEXO M/F | 7 / 8 | 8 / 8 |
| NEOPLASIA SUBYACENTE | | |
| LEUCEMIA O LINFOMA | 7 (46.5%) | 8 (50%) |
| TUMOR SOLIDO | 8 (53.5%) | 8 (50%) |
| CUENTA DE GRANULOCITOS | 235 (0-420) | 200 (0-357) |
| CUENTA DE GRANULOCITOS MENOR A 100 | 3 (20%) | 5 (31%) |
| DIAS DE GRANULOCITOPENIA | 4.8 (3-11) | 7.0 (3-24) |
| DIAGNOSTICO DE INGRESO | | |
| FIEBRE DE ORIGEN INDETERMINADO | 9 (60%) | 9 (56%) |
| INFECCION DOCUMENTADA | 6 (40%) | 7 (44%) |
| HEMOCULTIVO | 4 (27%) | 5 (31%) |
| UROCULTIVO | 2 (13%) | 2 (12.5%) |
| PULMONAR | 1 (6.6%) | |
| OTROS | | |

TABLA II

MICROORGANISMOS AISLADOS

| <u>MICROORGANISMO AISLADO</u> | <u>HEMOCULTIVO</u> | <u>UROCULTIVO</u> | <u>TOTAL</u> |
|-------------------------------|--------------------|-------------------|--------------|
| TOTAL DE GRAM NEGATIVOS | 5 | 4 | 9 |
| Escherichia coli | 4 | 3 | 7 |
| Pseudomona aeruginosa | 1 | 1 | 2 |
| TOTAL DE GRAM POSITIVOS | 3 | - | 3 |
| Staphilococcus aureus | 3 | - | 3 |
| TOTAL DE HONGOS | 1 | - | 1 |
| Candida albicans | 1 | - | 1 |

TABLA III

EVALUACION DEL ESQUEMA

| | <u>GRUPO I</u> | <u>GRUPO II</u> |
|--------------------------|----------------|-----------------|
| EPISODIOS EVALUADOS | 15 | 16 |
| EXITO SIN MODIFICACION | 8 (53.5%)* | 9 (56.3%)* |
| EXITO CON MODIFICACIONES | 7 (46.5%)* | 6 (37.1%)* |
| ADICION DE ANTIBIOTICO | | |
| VANCOMICINA | 5 (33%) | - |
| METRONIDAZOL | 1 (6.6%) | 1 (6.2%) |
| ADICION DE ANTIFUNGICO | | |
| ANFOTERICINA | 2 (13.3%) | 5 (31%) |
| FALLA AL ESQUEMA | 0 | 0 |
| EXITO TOTAL | 15 (100%) | 16 (100%) |

* No se demostró diferencia estadísticamente significativa. $P > 0.05$

TABLA IV

TOXICIDAD

| | GRUPO I | GRUPO II |
|--------------------------|----------------|-----------------|
| NEFROTOXICIDAD | 3 (20%) | - |
| OTOTOXICIDAD | - | - |
| HIPERSENSIBILIDAD | - | - |
| CRISIS CONVULSIVA | - | 1 (6.2%) |
| HEPATOTOXICIDAD | - | - |

DISCUSION:

En las últimas dos décadas se ha reconocido a la disminución en los granulocitos como un factor predisponente a la aparición de infecciones fatales. La evolución rápida de estas infecciones obliga al Médico a iniciar una terapéutica antimicrobiana sin contar con el aislamiento del agente patógeno, la prescripción de múltiples antibióticos se puede asociar a sobreinfecciones nosocomiales, a la aparición de microorganismo resistentes, toxicidad por efectos colaterales y gastos innecesarios. El uso de antibióticos de amplio espectro es primordial ya que no existen pruebas lo suficientemente rápidas, sensible y específicas que pudieran identificar o excluir a cierta bacteria como la causante de un episodio febril.

Existe una gran cantidad de antibióticos de amplio espectro que pueden ser utilizados en el tratamiento inicial del paciente neutropénico con fiebre, se han realizado múltiples estudios con diferentes combinaciones, siendo difícil encontrar resultados similares y que pudieran establecer una sola combinación, o bien un solo antibiótico como el ideal para estos pacientes. Actualmente se continua buscando esquemas que demuestren mayor efectividad, mayor seguridad y menos efectos colaterales.

La combinación de Ceftazidima más Amikacina ha sido aprobada por múltiples estudios multicéntricos (20,21,22), siendo el objetivo de este trabajo conocer la eficacia del Imipenem al compararlo con ese esquema, en ningun momento se intenta demostrar superioridad sobre el régimen combinado.

El estudio intenta mostrar una nueva opción en el tratamiento empírico de estos pacientes, apoyado en el trabajo de Wade de 1985 (19). La ventaja de utilizar al Imipenem radica principalmente en los pacientes que han recibido medicamentos nefrotóxicos, o bien aquellos que van a recibir quimioterapia con agentes que afectan la función renal.

Los resultados obtenidos son similares en ambos grupos sin lograr demostrar una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo al analizar las características de la población encontramos que el grupo que recibió Imipenem - grupo II - se presentó con una cuenta de granulocitos menor al grupo I, inclusive hubo 5 pacientes (31%) que tuvieron menos de 100 granulocitos a su ingreso, factores que son considerados como de mal pronóstico en la evaluación de estos pacientes (2). También se encontró que los pacientes del grupo II tuvieron en promedio un mayor número de días con granulocitopenia, esto predispone al desarrollo de infecciones secundarias. Tal vez esto último pudiera explicar el mayor uso de antifímicos en el grupo II cuando se compara con el grupo I.

El diagnóstico prevalente en el estudio fué el de fiebre de origen indeterminado, lo cual ha sido reportado en la literatura (1). Muchos de estos episodios febriles se deben probablemente a infecciones bacterianas ya que responden a tratamiento antimicrobiano hasta en el 60% de los casos (21).

Los microorganismos aislados en este Hospital van de acuerdo a lo que han reportado otros centros. La mayor causa de infeccio-

nes se deben a bacterias gram negativas, siendo E. coli la más frecuente. También como era de esperarse S. aureus fué el gram positivo presente. En una ocasión se aisló Cándida albicans en un paciente con más de 10 días de granulocitopenia, lo que apoya el gran número de sobreinfecciones que ocurren en esta población inmunocomprometida (22).

Uno de los principales problemas que ocurren en el manejo de estos enfermos es la decisión de continuar, cambiar o suspender los antibióticos de acuerdo a la evolución. Nosotros tuvimos buenos resultados al seguir los siguientes lineamientos.

Cuando se identificó el agente causal, el régimen de inicio puede modificarse para proveer de un tratamiento óptimo con mínimos efectos adversos, pero se debe continuar con una cobertura amplia (23). Los antibióticos en este caso se continúan hasta que el paciente este asintomático y sus granulocitos se encuentren en niveles superiores a 500. En caso de persistir la neutropenia se debe continuar con antibióticos de amplio espectro hasta que los cultivos sean negativos y el paciente se mantenga afebril por un mínimo de 7 días.

En caso de no aislarse microorganismo alguno se debe continuar la combinación por un mínimo de 7 días. En caso de continuar con granulocitopenia podría requerirse continuar con el esquema hasta cumplir 7 días sin fiebre. (cuadro 1)

En algunos casos la fiebre persiste por más de 3 días, sin respuesta al tratamiento inicial y sin identificación del microorganismo o sitio infectado, debiendo entonces sospechar

infección por una bacteria resistente a los antibióticos, una sobreinfección, antibiótico en niveles séricos y tisulares subóptimo, fiebre por antibióticos, infección en un sitio avascular o fiebre por una causa no bacteriana. Se deben revisar los cultivos tomados, revisar nuevamente al paciente en forma meticulosa, de ser posible determinar niveles séricos del antibiótico y realizar nuevos cultivos, radiografías o estudios de gabinete de cualquier órgano que sea sospechoso de ser el sitio de la infección. Es conveniente buscar causas poco comunes de fiebre en estos pacientes como *Toxoplasma gondii*, virus del Herpes simple, Citomegalovirus, virus del Epstein-Barr, enterovirus, protozoarios entéricos, *Mycobacteria* y *Chlamydia trachomatis*, sobretodo cuando exista algun dato clínico indique la infección por ellos. En caso de persistir la fiebre y no haber encontrado alguna explicacion el cuarto día debe decidirse el continuar con el esquema, o bien agregar o cambiar un antibiótico.

La decisión de continuar con el esquema inicial debe basarse en dos aspectos fundamentalmente; no debe haber progresión de la enfermedad y estar cerca de la resolución de la neutropenia. Cuando exista evidencia de progresión de la enfermedad, ya sea por aumento en la mucositis, eritema alrededor de un cateter, infiltrados pulmonares, reacciones o efectos adversos a los medicamentos (incremento en la creatinina sérica), se debera considerar el cambio de antibióticos; en nuestro estudio tuvimos buenos resultados con la agregación de Vancomicina. En dos episodios se agregó Metronidazol por la sospecha de infección por anaero-

bios. Por lo que se recomienda que el cambio del esquema sea de acuerdo al microorganismo que se sospeche como la causa de la fiebre.

Uno de los temas más discutidos es cuando llega el momento para la administración de Anfotericina B (24,25). Cuando un paciente no responde al esquema inicial y continua con fiebre después de 96 horas de antibióticos, debe tenerse en mente una infección por hongos, *Candida albicans* y *Aspergillus* especies los más frecuentes. Se sugiere el inicio de Anfotericina B en caso de aislamiento de un hongo que pueda explicar el proceso febril, cuando el paciente lleve 96 horas con antibióticos y su estado general siga deteriorándose o bien cuando lleve más de 7 días con fiebre y no se encuentre explicación a ella. (ver cuadro 2).

La duración del tratamiento antimicrobiano también revisa cierta controversia (26,27,28); no hay una regla para suspender antibióticos en base al tiempo, sin embargo la cuenta de neutrófilos es el parámetro más importante para tomar la decisión. Una vez que la cuenta de neutrófilos se encuentra por arriba de 500 la posibilidad de recurrencia o persistencia de la infección se ve reducida. Generalmente los pacientes granulocitopénicos requieren de al menos 7 días de antibióticos. Cuando la fiebre desaparece en las primeras 48 horas, no se encuentra al agente causal y la cuenta de granulocitos esta por arriba de 500, el antibiótico se puede suspender después de 7 días de iniciado. Sin embargo el problema se encuentra en el paciente que persiste

neutropénico, ya que algunos autores recomiendan continuar con antibióticos hasta que la neutropenia se resuelva (27). Teóricamente esto implica mayor riesgo de toxicidad por el medicamento, mayor frecuencia de sobreinfección por hongos o bacterias resistentes y mayor estancia intrahospitalaria. Parece razonable que pacientes neutropénicos en buen estado clínico, sin evidencia de lesiones infecciosas, con radiografías y pruebas de laboratorio normales, puedan suspender el antibiótico después de 7 días sin fiebre. Sin embargo estos pacientes deben de ser vigilados y reiniciar antibióticos en caso de fiebre (29).

Se comentó que pacientes con fiebre persistente pueden requerir de Anfotericina B; cuando se documenta una infección micótica, esta misma debe regir el tiempo de administración de la misma. Sin embargo el problema no es tan simple para aquellos pacientes en quienes se inicio Anfotericina sin evidencia de infección micótica y respondieron al tratamiento. Se sugieren dos caminos a seguir; continuar con Anfotericina por dos semanas y en caso de no existir lesiones tanto clínicas como por radiografías de torax y tomografía axial computarizada de abdomen, se podrá suspender el antifúngico (30). Otros autores recomiendan suspender la Anfotericina junto con los otros antibióticos 4 días después de haber desaparecido la fiebre. En este estudio nosotros nos basamos en la segunda premisa.

Existen algunos conceptos que han ido desapareciendo conforme al mejor conocimiento de la granulocitopenia. El uso de antivirales debe de restringirse a pacientes de las mucosas o la piel

debidas a virus del Herpes simple o varicela-zoster, de ser ese el caso debera de utilizarse Aciclovir.

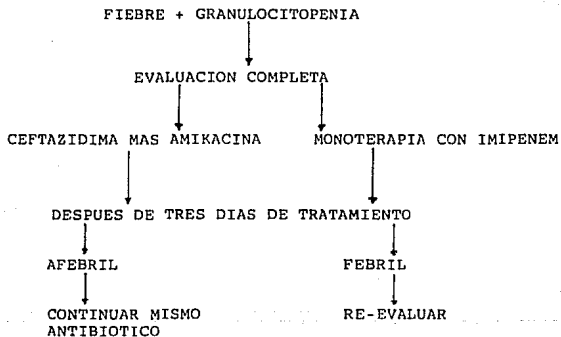
La transfusión de granulocitos no se recomienda ya que se han encontrado reacciones adversas principalmente en pacientes con infección pulmonar (31); solamente aquellos pacientes que no han respondido al esquema de antibiòticos con sus modificaciones podrían ser candidatos a este método de tratamiento.

Probablemente uno de los avances más importantes en el tratamiento de estos pacientes es la utilización de factores estimuladores de colonias (GM-CSF), con el que se logra una rápida recuperación medular, acortando el tiempo de neutropenia y mejorando la respuesta a los antibiòticos (33).

Un aspecto de interes que debe discutirse es la profilaxis con antibiòticos en pacientes neutropénicos sin fiebre; se recomienda que enfermos con cifras menores a 100 neutrófilos o bien con periodos largos de neutropenia reciban profilaxis. Siempre hay que individualizar el caso, ya que en ocasiones el uso de catéteres, la higiene del paciente, problemas dentales obligan a la profilaxia sin tener cifras menores a 100 granulocitos. No se recomienda de rutina debido a la posible producción de cepas multiresistentes, así como a la presencia de cultivos negativos. Se han utilizado diferentes esquemas, algunos preservan la flora anaeróbica, eliminando a la de bacilos gram negativos aerobicos, lo que ha recibido el nombre de descontaminación selectiva (32). El Trimetroprim-sulfametoxasol y las quinolonas son los medicamentos más utilizados para fines de profilaxis.

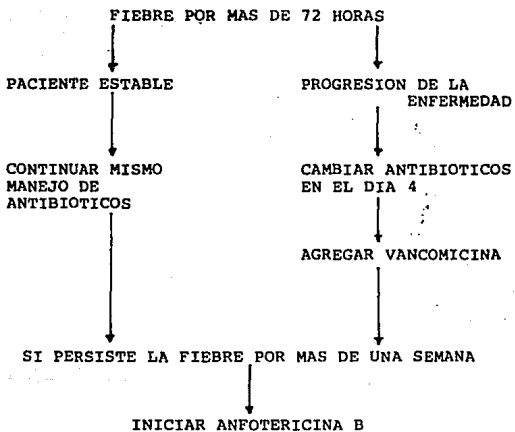
CUADRO 1

MANEJO INICIAL DEL PACIENTE CON FIEBRE Y GRANULOCITOPENIA



CUADRO 2

FIEBRE PERSISTENTE



CONCLUSIONES:

- 1.- En este estudio se demostró la eficacia del Imipenem como monoterapia en el tratamiento inicial de pacientes con granulocitopenia y fiebre. No se encontró diferencia estadísticamente significativa con la combinación de Ceftazidima más Amikacina.

- 2.- Los microorganismos que se aislaron como patógenos en este estudio van de acuerdo a lo que se reporta en otros estudios. Las bacterias gram negativas fueron los principales causantes de infección.

- 3.- El manejo de los pacientes con fiebre y granulocitopenia requiere de una continua evaluación, no existen aún antibióticos o normas exactas para su tratamiento, la evolución del paciente es quien dicta la norma a seguir.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Bodey G. P. Infection in Cancer Patients. Am J Med 1986;81;11-26.
- 2.- Bodey G.P., Buckely M., Sathe V.S., Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966;64;328-340.
- 3.- Esparza L., Yap HY., Smith T., Blumenschein G., Bodey G.P. Quantitative relationship between degree of Myelosuppression and infection in patients with metastasi breast cancer. Proc Amer Soc Clin Oncol 1983;2;89
- 4.- From the Immunocompromised Host Society: The Design, Analysis and Reporting of Clinical Trials on the Empirical Antibiotic Management of the Neutropenic Patient. J. Infectious Disease 1990;161;397-401.
- 5.- Robins S.L. Cotran R.S., Patologia Estructural y Funcional. 2da. edicion. Interamericana 1982.
- 6.- Sickles E.A., Greene W.H., Wiernik P.H., Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. Arch Intern Med. 1975;135;715-719.
- 7.- Bodey G.P., Jadeja L., Eting L., Pseudomonas bacteremia; retrospective analysis of 410 episodes. Arch Intern Med 1985;145; 1621-1629.
- 8.- Hersh E.M., Bodey G.P., Nies B.A., Freirich E.J. Causes of death in acute leukemia. A ten year study of 414 patients from 1954-1963. Jama 1965;193;105-109.
- 9.- Bodey G.P., Rodriguez V., Chang HY., Narbori G., Fever and infection in Leukemia patients. A study of 494 patients. Cancer 1978;41;1610-1622.
- 10.- Bodey G.P., Middleman E., Unswasdi T., Rodriguez V., Infections in Cancer Patients. Cancer 1972; 29; 1697-1701.
- 11.- Klatsersky J., Vamecq G., Cappel R., Swings G., Vanderboure L., Beta-Lactam/Aminoglycoside Combinations: Interactions and their Mecanismos. Am J Medicine 1986; 80 (5):30-34
- 12.- EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. Three antibiotic regimens in the tratment of infection in febrile granulocytopeni patients with cancer. J Infect Dis 1978; 137: 14-29
- 13.- Karp J. E., Dick J., Angelopulos C., Chareche P., Green L., Burke P.J., Saral R. Empiric use of Vancomycin during Prolonged Treatment-Induced Granulocytopenia. Am J Medicine 1986; 81: 237-42

- 14.- Pizzo P.A., Hathorn J.W., Heimenz J., Browne M., Commers J., Cotton D. A randomized trial comparing Ceftazidima alone with a combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Eng J Med* 1986;315:552-558
- 15.- Verhagen C.S., de Pauw B., de Wite T., Janssen J., Williams K., de Mulder P. Randomized Prospective study of ceftazidima versus ceftazidima plus cephalotin in empiric treatment of febrile episodes in severely neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:191-196.
- 16.- Wade J.C., Johnson D.E., Bustamante C.I., Monotherapy for empiric treatment of fever in granulocytopenic patients. *Am J Medicine* 1986;80 (5):85-95
- 17.- EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Eng J Med* 1987;317 1692-1698.
- 18.- Hughes W.T., Bodey G.P., Armstrong D., Mandell G., Meyers J.D., Pizzo P.A. Guidelines for the use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Unexplained Fever. *J Infec Dis* 1990;161:381-396
- 19.- Wade J.C., Standiford H.C., Drusano G.L., Johnson D.E., Moody M., Bustamante C., Joshi J.H., deJongh C., Schimpff S.C. Potential of Imipenem as Single-Agent Empiric Antibiotic Therapy of Febrile Neutropenic Patients with Cancer. *Am J Medicine* 1985;78(5) 62-72
- 20.- Casali A., Ameglio F., Gionfra T., Tonachella R., Paoletti G., Gallo C. Amikacin plus ceftazidime versus amikacin plus piperacilin versus amikacin plus aztreonam in infections in neoplastic patients with granulocytopenia. *Chemother* 1987;6:440-444
- 21.- EORTC Antimicrob Therapy Cooperative Group. Ceftazidime plus amikacin with or without vancomycin as empirical therapy of fever in cancer patients with granulocytopenia. *Proceedings of the 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Los Angeles, 1988.*
- 22.- Rodriguez V., Burgess M.A., Bodey G.P., Management of fever of unknown origin in cancer patients with neoplasms and neutropenia. *Cancer* 1973;32:1007-1012
- 23.- Pizzo P.A., Ladisch S., Robichaud K., Treatment of gram positive septicemia in cancer patients. *Cancer* 1989;45:206-207.
- 24.- Bodey G.P. Fungal Infections and fever of unknown origin in neutropenic patients. *Am J Med* 1986;80(5):112-119

- 25.- Pizzo P.A., Robichaud K.J., Gill F.A., Witebsky F.G. Empiric Antibiotic and Antifungal Therapy for Cancer Patients with prolonged fever and granulocytopenia. Am J Medicine 1982;72:101-111
- 26.- Schimpff S.C. Empiric Antibiotic Therapy for Granulocytopenic Cancer patients. Am J Med 1986; 80 (5):13-20
- 27.- Joshi J.H., Scimpff S.C., Tenney J.H., Newman K., deJongh C. Can Antibacterial Therapy be discontinued in Persistently Febrile Granulocytopenic Cancer Patients ? Am J Medicine 1984;76:450-457
- 28.- Pizzo P.A. Robichaud K.J., Gill F.A., Witebsky F.G., Levine A.S. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. Am J Medicine 1979;67:194-200.
- 29.- Hughes W.T., Patterson G. Post-sepsis prophylaxis in cancer patients. Cancer 1984;53:137-141
- 30.- Bartley D.L., Hughes W.T., Parvey L.S., Parham D. Computed tomography of hepatic and splenic fungal abscess in leukemic children. Pediatr Infect Dis 1982;1:317-321
- 31.- Vallejos C., McCredie K.B., Bodey G.P., Hester J.P. White blood cell transfusion therapy. Treatment of septicemia due to gram-negative bacteria. N Eng J Med 1975;292:761-768
- 32.- Clasener H.A.L., Vollaard E.J., van Saene H.K.J. Log term prophylaxis of infection by selective decontamination in leukopenia. Rev Infect Dis 1987;9:295-328
- 33.- Peters P. W., The effect of Recombinant Human Colony-Stimulating Factors on Hematopoietic Recostitution Following Autologous Bone Marrow Transplantation. Seminars in Hematology 26;2:18-23. 1989