

11218
6
30



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado
Instituto Nacional de la Nutrición
"Salvador Zubirán"

"CEFTAZIDIMA CONTRA AMIKACINA/CARBENICILINA
EN EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE LEUCEMICO
CON FIEBRE Y NEUTROPENIA"

TESIS CON
DIALFA DE ORIGEN

TESIS DE POSGRADO

*Que para obtener el titulo de
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA
p r e s e n t a*

DR. LUIS A. MEILLON GARCIA

México, D. F.

1992



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.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
OBJETIVO, PACIENTES Y METODOS	11
EVALUACION INICIAL Y SEGUIMIENTO	12
EVALUACION DE LA RESPUESTA	13
RESULTADOS	16
DISCUSION	23
BIBLIOGRAFIA	27

I N T R O D U C C I O N

En la actualidad gracias al progreso obtenido en la preparación, disposición y empleo del tratamiento substitutivo con plaquetas, la hemorragia ya no representa la causa de muerte más importante en el paciente con leucemia aguda y es la infección la principal causa de morbimortalidad ya que origina cerca del 75% de los fallecimientos en este grupo de enfermos (1).

Existen múltiples razones que favorecen la aparición de infección en el paciente leucémico y que se originan tanto por el padecimiento subyacente como por el tratamiento del mismo, y son por ejemplo: ruptura de las barreras anatómicas de la piel y mucosas, alteraciones de la inmunidad humoral y/o celular, alteraciones cualitativas de los fagocitos, desnutrición, etc.; pero, sin duda, el factor que condiciona el mayor riesgo para desarrollar infección es la neutropenia (2).

La posibilidad de infección se relaciona en forma directa con la magnitud de la neutropenia (3); el riesgo se inicia cuando la cifra de neutrófilos totales (suma de bandas + segmentados) por mm^3 es inferior a 1000,

sin embargo, el riesgo es definitivo cuando los neutrófilos son iguales o menores de $500/\text{mm}^3$ (4). Los pacientes con 100 o menos neutrófilos/ mm^3 representan un grupo con gran tendencia a desarrollar infección y es en estos enfermos donde ocurren la mayoría de las infecciones graves y casi todas las bacteremias (4,5). Así mismo es importante la velocidad a la que disminuye la cuenta de neutrófilos pues un decremento rápido está asociado más frecuentemente con infección (6).

Además del número y velocidad de descenso de los neutrófilos existe otra variable de gran importancia que es la duración de la neutropenia la cual también tiene una relación directa con la susceptibilidad a infectarse - (2,3) y aún más, influye en el tipo de gérmenes infectantes; así, por ejemplo, las neutropenias menores a una semana de duración suele complicarse casi siempre con infecciones bacterianas, en cambio, las neutropenias mayores de 7 días de duración conllevan una mayor probabilidad de originar infecciones no bacterianas especialmente por hongos, posibilidad que se incrementa conforme aumenta la duración de la neutropenia (4).

Aunque la mayoría de estudios los gérmenes -- gram negativos y particularmente las enterobacterias son -

los principales responsables de la moribimortalidad de los pacientes inmunocomprometidos (3,5,7=13), en los últimos años se ha observado una disminución en el número de septicemias causadas por gram negativos y un aumento significativo en las infecciones por gram positivos especialmente *S. epidermidis* y *estreptococos* (13-18). La causa de este cambio epidemiológico no es clara pero influyen varios hechos (4): tratamiento temprano con antibióticos contra gram negativos, empleo de ciertos antimicrobianos con fines profilácticos, como fluorquinolonas y trimetoprim/sulfametoxazol, uso frecuente de catéteres intravasculares con frecuencia a permanencia, mucositis por citotóxicos especialmente en la cavidad oral, etc. Si bien la letalidad de las septicemias por cocos gram positivos suele ser menor que la producida por gérmenes gram negativos no debe subestimarse (3) puesto que retrasa el tratamiento antileucémico y prolonga la hospitalización.

Además de los patógenos clásicos no es infrecuente encontrar infección en el paciente neutropénico por gérmenes poco habituales como: especies de *Serratia*, *Corynebacterium JK*, especies de *Pseudomona* diferentes a la aeruginosa, etc.; y es fundamental tener en mente que microorganismos de baja patogenicidad considerados "sapró-

fitos" tienen capacidad infectante documentada en el enfermo granulocitopénico (4). Las infecciones causadas por anaerobios representan menos del 1% de los gérmenes aislados en estos pacientes. Las infecciones por hongos - - también han ido en aumento en el paciente con fiebre y - neutropenia debido al uso común de antibacterianos que modifican la flora endógena, al empleo de quimioterapia más intensa que produce neutropenias prolongadas y al hecho de que prácticamente todos los pacientes con leucemia tienen catéteres intravasculares (4). Desafortunadamente no existen métodos diagnósticos serológicos confiables para la -- detección temprana de las infecciones fúngicas (19) y con excepción del hemocultivo, otros cultivos positivos para -- hongos no aseguran que el origen de la infección sea el hongo aislado. Por lo anterior, el diagnóstico de infección fúngica con frecuencia es un hallazgo de autopsia lo cual sucede en el 10 al 40% de las autopsias efectuadas a pacientes con malignidad hematológica (20-23). Finalmente existen infecciones polimicrobianas en donde más de un germen es responsable de la infección., en la Tabla 1 se anotan los resultados del análisis de 3295 episodios de fiebre en pacientes neutropénicos informados por la Organización -- Europea para Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC)

T A B L A 1

Tipo de gérmenes aislados en 3295 episodios febriles en pa
cientes neutropénicos con infección microbiológica documen
tada.

Tipo de infección	Porcentaje
Bacteremia gram negativa, germen único	13.6
Bacteremia gram positiva, germen único	10.6
Bacteremia polimicrobiana	3.0
Infección viral ó fúngica	4.6

Grupo Internacional de Tratamiento Antimicrobiano del
E.O.R.T.C.

respecto al tipo de gérmenes infectantes (4).

En resumen, el tipo de microorganismo varía de acuerdo a múltiples circunstancias siendo las más importantes la profundidad y duración de la neutropenia, el tratamiento antimicrobiano previo, el estado y tratamiento del padecimiento oncohematológico y la flora microbiana del medio ambiente del paciente especialmente la hospitalaria que produce colonización del enfermo por gérmenes virulentos y/o resistentes a diversos antibióticos lo cual es determinante en el tipo de infección que desarrollará el paciente neutropénico, ya que en más del 80% de los casos el germen infectante proviene de la flora endógena del mismo enfermo (24).

La presencia de infección en el huesped inmunocomprometido es una situación delicada más aún cuando se trata de un paciente cuyo padecimiento de fondo es una - - neoplasia y que además tiene neutropenia grave.

Desde los años setenta el tratamiento empírico del paciente con fiebre neutropenia quedó establecido - debido a la alta mortalidad que se producía si el tratamiento se difería hasta que la infección era evidente (25).

El objetivo del tratamiento empírico con antibióticos es proteger al enfermo contra la morbilidad y - mortalidad precoces que resultan de una infección bacteria

na no tratada; por ello tales regímenes de tratamiento deben cubrir los patógenos más frecuentes y que son particularmente virulentos (26).

Para cumplir con los objetivos anteriores el tratamiento debe reunir las siguientes características: poseer un amplio espectro, utilizarlo a dosis máximas, por vía endovenosa, tener efecto bactericida, toxicidad baja y si se emplean combinaciones deben tener efecto sinérgico (27, 28). Para lograr lo anterior se han utilizado combinaciones de dos o tres antibióticos sin lograr demostrar que el triple esquema sea mejor que el doble y sí en cambio el empleo de tres antimicrobianos origina más efectos adversos (29). Al combinar dos antibióticos debe tenerse en cuenta su -- toxicidad con objeto de mantenerla en el mínimo posible y también debe considerarse su efectividad sobre el probable germen causal, así, por ejemplo, los pacientes con septicemia por bacterias gram negativas tienen una sobrevida mayor del 80% si el germen aislado es sensible a ambos antibióticos; por el contrario, la sobrevida es apenas del 60% si es susceptible a solo uno de los medicamentos (8,30). Asimismo es importante que exista sinergismo entre ambos antimicrobianos ya que ello también aumenta en forma significativa el porcentaje de respuesta como lo han demos-

trado varios informes en la literatura (31-33).

La combinación más frecuentemente empleada es la de un aminoglucósido más un beta-lactámico (28,34). Cuando se usan para tratar infecciones causadas por bacterias - susceptibles la eficacia de los diferentes aminoglucósidos es similar (35); la elección del aminoglucósido depende -- más bien de los patrones de resistencia de cada institución (36) y es generalmente la amikacina la más utilizada (13). El betalactámico también ha ido variando; en los estudios del EORTC (13) se han usado inicialmente las penicilinas anti-seudomona como carbenicilina y ticarcilina así como cefalosporinas de primera generación para luego emplear - con mejores resultados las ureidopenicilinas y las cefalosporinas de tercera generación, no existe sin embargo diferencia evidente entre estos dos últimos grupos.

Una desventaja clara de los aminoglucósidos es su estrecho margen terapéutico/tóxico (37) especialmente cuando se usan a dosis altas y en pacientes graves que además requieren con frecuencia otros medicamentos que incrementan la toxicidad de los aminoglucósidos como anfotericina B, cisplatino, ciclosporina A, etc.; por ello, - se han intentado otros esquemas que no incluyen aminoglucósidos como es la combinación de dos betalactámicos que

generalmente incluyen una ureidopenicilina más una cepalosporina de tercera generación y que han producido respuestas semejantes a las de la combinación de aminoglucósido más -- betalactámico pero con menor nefro y ototoxicidad (38,39); no obstante existe el riesgo de una superinfección con gérmenes poco sensibles y la posibilidad teórica de una mayor inducción de beta lactamasas con la combinación de algunos medicamentos de este grupo (40).

Finalmente al contar con antimicrobianos que por si solos tienen un amplio espectro pudieron emplearse en forma de monoterapia; los más utilizados son: cefoperazona, ceftazidima e imipenem/cilastatina. Estos medicamentos tienen la ventaja de poder emplearse sin riesgo en pacientes con disfunción renal leve o moderada sin modificar las dosis y de poder administrarse en conjunto con otros -- medicamentos nefrotóxicos. Sin embargo tienen la desventaja teórica de condicionar la aparición de infecciones -- producidas por gérmenes resistentes. Los resultados obtenidos con su empleo han sido variados y en general no hay grandes diferencias entre usar uno o varios antibióticos como tratamiento inicial del paciente con fiebre neutropénica (39,41,42) sin embargo no hay hasta ahora un estudio definitivo que demuestre que la monoterapia es igualmente efectiva que el más empleado doble esquema de antibióticos (28).

En México en varias instituciones del Sector Salud se ha empleado en los últimos años la combinación de amikacina más carbenicilina como el esquema tradicional del tratamiento empírico del paciente con fiebre y neutropenia con resultados satisfactorios en cuanto a efectividad y -- toxicidad pero con la desventaja ya señalada en cuanto a la imposibilidad de emplear otros medicamentos que adicionan mayor efecto nefrotóxico (43,44). Por ello, decidimos -- en el presente trabajo comparar este esquema con el uso de monoterapia con ceftazidima que ofrece las ventajas de menor toxicidad y facilidad de administración.

O B J E T I V O

Comparar la efectividad y toxicidad de la combinación de amikacina/carbenicilina contra la monoterapia con ceftazidina en el tratamiento del paciente leucémico con fiebre y neutropenia post-quimioterapia.

PACIENTES Y METODOS

Se consideraron elegibles para el estudio -- los pacientes atendidos en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del C.M.N. S.XXI de junio de 1989 a junio de 1991 si presentaban lo siguiente: 1) Leucemia aguda; 2) Neutropenia menor de $500/\text{mm}^3$ o entre 500 y $1000/\text{mm}^3$ si se esperaba que descendieran a menos de $500/\text{mm}^3$ en las próximas 48 horas, secundaria a tratamiento citotóxico; 3) Fiebre definida como una temperatura -- oral igual o mayor de 38.5°C no explicada por otras causas no infecciosas como transfusión de derivados de la -- sangre o medicamentos.

No se incluyeron aquellos pacientes que tuvieran: 1) Edad menor de 16 años; 2) Historia de alergia a alguno de los antimicrobianos del estudio; 3) Tratamien

to antimicrobiano en las 72 horas previas a la aleatorización con excepción de tratamiento profiláctico para micosis con nistatina oral; 4) Creatinina sérica mayor de 2 mg/dl., 5) Embarazo o lactancia.

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a recibir alguno de estos dos esquemas de tratamiento:

A) CEFTAZIDIMA 2 g c/8 Hrs.

B) AMIKACINA 15 mg/Kg/d divididos en 2 dosis, -
c/12 hrs.

CARBENICILINA 500 mg./kg/d divididos en 4 dosis, c/6 horas.

Se administraron por vía endovenosa, diluidos en 50 ml. de solución glucosada al 5% a pasar en 20-60 minutos. La duración mínima del tratamiento fue de 10 días.

EVALUACION INICIAL Y SEGUIMIENTO:

Inicialmente se efectuó una revisión clínica cuidadosa y se solicitaron los siguientes estudios: biometría hemática completa, tiempos de protrombina y parcial de -- tromboplastina, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, electrolitos séricos, cultivos para bacterias en sangre, orina y faringe. Otros sitios de cultivo o -- búsqueda de micosis u otros tipos de microorganismos se

realizaron solamente si existía indicación específica para ello. La identificación de gérmenes se efectuó mediante -- criterios habituales y la sensibilidad a los antibióticos -- mediante la técnica de Bauer y Kirby (45). A todos los enfermos se les tomó una placa de tórax a su ingreso.

La evolución fue evaluada mediante examen clínico diario, biometria hemática completa tres veces por semana, química sanguínea, TP, TPT y pruebas de función hepática dos veces por semana. Placa de tórax semanal mientras persistía la fiebre.

EVALUACION DE LA RESPUESTA:

Los episodios febriles fueron agrupados de -- acuerdo a las recomendaciones del panel de expertos de la -- Sociedad del Huesped Inmunocomprometido (46) en:

INFECCION MICROBIOLOGICA: Pacientes con infección documentada microbiológicamente.

INFECCION CLINICA: Evidencia de infección clínica sin demostración microbiológica del germen causal.

FIEBRE DE ORIGEN INDETERMINADO O INFECCION POSIBLE: Sospecha de infección sin evidencia clínica ni microbiológica de infección.

La respuesta al tratamiento se clasificó en la forma siguiente:

RESPUESTA: Desaparición de la evidencia clínica y/o microbiológica de infección. Se subdividió en respuesta temprana o tardía si ocurrió en las primeras 72 horas de iniciado el tratamiento o después de ese lapso, respectivamente.

FALLA: Persistencia de la fiebre o del microorganismo infectante que requirió adición de uno o más antimicrobianos o bien si ocurrió muerte por infección durante el período de neutropenia.

NO EVALUABLE: Cuando la infección fue dudosa, no bacteriana desde el inicio o bien ocurrió violación del protocolo.

SUPERINFECCION: Definida como la aparición de una nueva infección causada por un microorganismo diferente que ocurrió durante el tratamiento o en -- las primeras 72 horas de su suspensión.

La toxicidad del tratamiento se definió así:

HIPOKALEMIA: Potasio sérico que disminuyó 0.5 mmol/L o más por abajo del valor basal sin causa aparente.

NEFROTOXICIDAD: Ascenso de la creatinina sérica de más de 0.5 mg por arriba del nivel basal en ausencia de otras causas de disfunción renal o medicamentos nefrotóxicos.

HEPATOTOXICIDAD: Incremento de dos o más veces el valor basal de la aspartato amino transferasa y alanino amino transferasa en ausencia de otras causas de disfunción hepática o medicamentos --
hepatotóxicos.

COAGULOPATIA: Aumento del tiempo de protrombina de cuatro o más segundos sobre el control relacionado cronológicamente con los medicamentos estudiados y no atribuible a otras causas.

R E S U L T A D O S

De un total de 103 episodios de fiebre neutropenia por diversas causas se obtuvieron 60 debidos a neutropenia post-quimioterapia en leucemia aguda. Se excluyeron 8 episodios: uno por muerte temprana antes de las 72 horas del tratamiento, 3 por inicio de otros antimicrobianos antes de las primeras 72 horas de tratamiento y 4 por otras violaciones al protocolo.

De los 52 episodios evaluables, 25 correspondieron al Grupo A de monoterapia con ceftazidima (M) y 27 al Grupo B de amikacina y carbenicilina (A/C). Como se muestra en la Tabla 2 ambos grupos fueron comparables en: edad, sexo, número de neutrófilos, número de pacientes con neutropenia profunda (< 100 neutrófilos/mm³) y duración de la neutropenia.

Las leucemias agudas fueron de tipo mieloblástico en 30 casos, linfoblástico en 2 e indiferenciada en uno. La neutropenia fue secundaria a quimioterapia de inducción o consolidación en 28 casos y a tratamiento de rescate por recaída en 24. No existió diferencia significativa en la distribución del tipo o etapa de la leucemia en ambos grupos del estudio.

Los 52 episodios evaluables fueron clasifica-

T A B L A 2

TABLA DE COMPARACION DE GRUPOS

CARACTERES	A/C	M
No. EPISODIOS	27	25
EDAD*	36 (16-79)	33 (16-82)
SEXO (M/F)	17/10	11/14
No. NEUTROFILOS/MM ³ *	340 (0-1000)	218 (0-980)
100 NEUTROFILOS/MM ³	11/27	15/25
DURACION NEUTROPENIA* (DIAS)	14.7 (5-27)	11.5 (6-29)

A/C= AMIKACINA/CARBENICILINA
M= MONOTERAPIA CON CEFTAZIDIMA
*= PROMEDIO (INTERVALO)

dos como sigue: infección microbiológica 13 casos (25%), infección clínica 30 casos (58%) e infección posible en 9 casos (17%).

El 10 y 15% de las infecciones documentadas -- microbiológicamente correspondieron a los grupos de monoterapia y amikacina/carbenicilina, respectivamente.

La respuesta al tratamiento y la toxicidad en cada grupo se resumen en la Tabla 3. No hubo diferencia - significativa en la respuesta entre ambos esquemas de anti bióticos pues 12 episodios (44%) en el grupo de amikacina/ carbenicilina y 16 (64%) en el de monoterapia respondie-- ron al tratamiento ($p=0.15$). Cuando la respuesta se evaluó por separado en temprana y tardía tampoco existió diferencia significativa (33% vs. 40%). Se presentó falla al - tratamiento en 15 episodios (56%) del grupo a/c y en 9 (36%) del grupo de monoterapia ($p=0.15$). Existieron 5 muertes - por infección en los que recibieron a/c y 2 en los trata-- dos con ceftazidima.

Al analizar en forma aislada los episodios -- tratados de 1989 a 1990 en relación a los del lapso de 1990 a 1991 encontramos que la respuesta del grupo de a/c fue -- semejante en ambos períodos, 43 y 46% respectivamente -- ($p=N.S.$); mientras que en el caso de la monoterapia la res

T A B L A 3

R E S U L T A D O S

	A/C No. (%)	PRUEBA DE FISHER	M No. (%)
EPISODIOS	27 (100)		25 (100)
RESPUESTA	12 (44)	p= 0.15	16 (64)
Inicial	9 (33)	(N.S.)	10 (40)
Tardía	3 (11)	"	6 (24)
FALLA	15 (56)	p= 0.15	9 (36)
Adición de antibiótico	10 (37)	(N.S.)	7 (28)
Muerte en neutropenia	5 (19)	"	2 (8)
TOXICIDAD	4 (15)	p = N.S.	1 (4)

A/C= AMIKACINA/CARBENICILINA M=MONOTERAPIA

N.S.= NO SIGNIFICATIVA

puesta en el primer período fue del 92% con un descenso -- importante en el segundo lapso a un 33% ($p=0.003$).

Los efectos adversos fueron poco frecuentes y ocurrieron en cuatro episodios (15%) del grupo de a/c y consistieron en tres períodos de hipokalemia y un aumento de azoados; todos ellos reversibles y corregibles al aumentar los suplementos de potasio y ajustar la dosis del amino glucócido, respectivamente. En el caso de la ceftazidima sólo se observó una reacción de hipersensibilidad manifestada por una erupción macular transitoria que no ameritó - suspender el tratamiento. No se observaron alteraciones en la coagulación ni hepatotoxicidad. Se encontraron dos superinfecciones, una de ellas por *S. faecalis* y la otra por *Candida albicans* ambas en el grupo de a/c.

Los gérmenes aislados se enlistan en la Tabla 4; predominaron las bacterias gram positivas y se encontraron en el 61% de los cultivos mientras que las gram negativas en el 32% y los hongos en solamente 1 caso (7%).

Los sitios de presentación de la infección se resumen en la Tabla 5, la mitad de los casos correspondieron a infecciones respiratorias o gastrointestinales.

Fue necesario adicionar diversos tipos de antimicrobianos en los episodios que nos respondieron al tratamiento antibacteriano inicial (Tabla 6). La anfoterii

cina B sola o en combinación con otros antibióticos se uso en el 20% de los casos.

T A B L A 4

GERMENES AISLADOS

HEMOCULTIVOS

10/52 (19%)

A/C

E. coli
P. aeruginosa
S. epidermidis
Corynebacterium sp.
Micrococcus sp.
S. beta hemolítico

MONOTERAPIA

E. coli
S. viridans
S. epidermidis
C. albicans

UROCULTIVOS

7/52 (13%)

E. coli
S. faecalis (2)
S. aureus
Corynebacterium sp.

E. coli
S. epidermidis

EX. FARINGEOS

19/52 (37%)

E. coli
K. pneumoniae
Neisseria sp.
Pseudomona sp.
S. viridians (2)
S. epidermidis (2)
S. faecalis
S. aureus

Neisseria sp (3)
S. viridians (4)
S. faecalis

GRAM + 22/36 (61%)

GRAM - 13/36 (36%)

HONGOS 1/36 (3%)

T A B L A 5

SITIOS DE INFECCION CLINICA

URINARIO	10%	GASTROINTESTINAL	27%
ORAL	10%	V. RESP. SUPERIORES	17%
PIEL	6%	PULMONAR	<u>15%</u>
FLEBITIS	4%		49%
RECTAL	2%		
ABORTO	<u>1%</u>		
	33%		

T A B L A 6

ADICION DE ANTIMICROBIANOS
AL TRATAMIENTO INICIAL

ANTIMICROBIANO	A/C	M	TOTAL(%)
ANTIBACTERIANO	4	3	7 (13)
ANFOTERICINA B	3	1	4 (9)
ANTIBACTERIANO + ANFOTERICINA B	3	3	6 (12)
ANTIBACTERIANO + ACICLOVIR	1	0	1 (2)

A/C = Amikacina/Carbenicilina

M=Monoterapia

D I S C U S I O N

El empleo de ceftazidima como monoterapia en los pacientes con cáncer que cursan con fiebre y neutropenia ha producido resultados variables con respuestas que van del 43% al 98% (42, 47-53) y cuyas diferencias se deben fundamentalmente a que factores como edad, enfermedad subyacente, profundidad y duración de la neutropenia así como de finición de resuesta varían considerablemente de un estudio al otro.

En el caso de la combinación de amikacina y carbenicilina los resultados han sido del 64% de respuesta en el grupo del EORTC (54) y del 77% en nuestro país (43). La combinación de a/c ha sido empleada en forma continua desde hace varios años en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del CMN y la respuesta obtenida con esta combinación en el presente trabajo es inferior (44%) al informe que le precede y que fue publicado en 1986 en donde la respuesta obserbada fue del 77%; el motivo de este descenso en la efectividad del esquema no está totalmente definido pero es probable que se deba a la presencia de cepas resistentes.

En el caso de la ceftazidima la respuesta obtenida en este estudio es ligeramente menor al promedio de

los diferentes informes publicados en la literatura (42, 46-53); sin embargo, cuando analizamos los resultados - observados en la primera etapa del estudio el porcentaje de respuesta es elevado (92%) y semejante o incluso mayor al de otras publicaciones; en cambio, en la segunda etapa existe una disminución muy notoria pues se logró respuesta en solo el 33% de los episodios. Tal pérdida de efectividad no es originada por diferencias en la población estudiada por lo que es posible que el motivo sea la aparición progresiva de resistencia bacteriana a la ceftazidima lo cual es uno de los riesgos importantes de la monoterapia y que incluso puede ocurrir en corto tiempo.

Los cultivos mostraron una elevada frecuencia de infecciones por gram positivos hecho que se ha informado en forma creciente en la literatura (13-18, 55) y que puede ser debido al uso temprano de antibióticos con mayor efectividad sobre gérmenes gram negativos y a que, como ya fue mencionado, prácticamente todos los pacientes leucémicos - tienen instalado por lo menos un catéter central, que en -- muchos casos es a permanencia lo que constituye una fuente de infección principalmente por estafilococo. Además, el empleo de quimioterapia más intensa, origina mayor mucositis en la orofaringe y tracto gastrointestinal los cuales son sitios de partida de gérmenes gram positivos (4,56).

A este respecto existe correlación con los sitios de infección clínica encontrados en el presente estudio ya que casi el 50% correspondieron a las áreas gastrointestinal y respiratoria (Tabla 5).

Del total de los episodios analizados fue necesario modificar el tratamiento inicial en el 35% de ellos y hubo necesidad de añadir anfotericina B en un 20% de todos los pacientes lo que indica una alta frecuencia de micosis en este tipo de enfermos situación que ya ha sido descrita previamente en la literatura (4, 57,58) y que apoya el uso temprano de anfotericina B en el paciente con fiebre neutropenia que no responde en la primera semana a los antibacterianos y especialmente cuando la neutropenia es profunda y prolongada (27, 59-61).

Los efectos tóxicos con ambos esquemas de -- tratamiento fueron leves y transitorios y ocurrieron con la frecuencia descrita en la literatura para cada medicamento (37).

Por último, aunque en el costo del tratamiento intervienen múltiples factores, si se considera solamente el valor de los medicamentos éste es muy semejante entre ambos esquemas pues para un adulto de 60 kg. el costo diario de la combinación de a/c es de \$306,000.00 y el de -- la ceftazidima es de \$378,000.00 calculados al mes de di-

ciembre de 1991.

En resumen, en el paciente leucémico con neutropenia y fiebre la monoterapia con ceftazidima fue tan -- eficaz como la combinación de a/c y sus efectos tóxicos fueron menores aunque esto último sin lograr significancia estadística; sin embargo el empleo de la monoterapia amerita una vigilancia estrecha para detectar en forma temprana una disminución en la efectividad del medicamento lo cual constituye un riesgo frecuente especialmente cuando los períodos de neutropenia son profundos y prolongados como sucede en la mielodepresión post-quimioterapia del paciente leucémico.

B I B L I O G R A F I A

1. Henderson E.S. Acute leukemia: general considerations
In: Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, eds.
Hematology. Mc Graw-Hill Pub Co. 1991. 236-50.
2. Schimpff S.C. Infections in the compromised host, an
overview. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, eds.
Principles and practice of infectious diseases. New
York. Churchill-Livingstone 1990: 2258-2265.
3. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative
relationships between circulating leukocytes and infec-
tion in patients with acute leukemia. Ann Intern
Med 1966; 64:328-40.
4. Meunier Françoise. Infections in patients with acute
leukemia and lymphoma. In: Mandell GL, Douglas RG,
Bennet JE, eds. Principles and practice of infectious
diseases. New York. Churchill-Livingstone 1990: 2265-
75.
5. Schimpff S.C. Therapy of infection in patients with
granulocytopenia. Med Clin North Am 1978; 61:1101-18.
6. Young LS, Neutropenia: antibiotic combinations for
empiric therapy. Evr. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.
1989; 8: 118-22.
7. EORTC international antimicrobial therapy group. Three
antibiotic regimens in the treatment of infection in
febrile granulocytopenic patients with cancer. J. Infect
Dis. 1978; 137:14-29
8. Love LJ, Schimff SC, Shiffer CA, et al. Improved
prognosis for granulocytopenic patients with gram-
negative bacteremia. Am J Med 1980; 68: 643-8.
9. EORTC International antimicrobial therapy group.
Ceftazidime combined with a short or long course of
amikacin for empirical therapy of gram-negative
bacteremia in cancer patients with granulocytopenia.
N. Engl J Med 1987; 317: 1692-8.
10. Singer C. Kaplan MH, Armstrong D. Bacteremia and fungemia
complicating neoplastic disease . A Study of 364 cases.
Am J. Med 1977; 62: 731-42.

11. Schimff SC, Greene WH, Young VM et al. Pseudomonas septicemia: Incidence, epidemiology, prevention and therapy in patients with advanced cancer. Eur J Cancer 1973; 9:449-55.
12. Bodey GP, Rodríguez V, Chang HY, et al. Fever and -- infection in leukemia patients. Cancer 1978; 41:1610-22.
13. Klastersky J, Zinner SH, Calandra T. et al. Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic patients: Lessons from four EORTC Trials. Eur J. Cancer Clin Oncol. 1988; 24: 535-45.
14. Pizzo PA, Ladisch S, Simon RM, et al. Increasing incidence of gram-positive sepsis in cancer patients. Med Pediatr Oncol. 1978; 5:241-4.
15. Wade JL, Schimff SC, Newman KA, etc. Staphylococcus epidermidis: An increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. An Int Med 1982; 97:503-8.
16. Winston DJ, Dudnick DV, Chapin M, et al. Coagulase negative staphylococcal bacteremia in patients receiving immuno suppressive therapy. Arch Int Med 1963; 153: 32-6.
17. Karp JE, Dick JD, Angelopoulos C, et al. Empiric use of vancomycin during prolonged treatment-induced granulocytopenia. Am J Med 1986; 81: 237-42.
18. Whimbey E, Kiehn TE, Branon P et al. Bacteremia and fungemia in patients with neoplastic disease. Am J Med 1987; 82: 723-9.
19. Bennet JE, Rapid diagnosis of candidiasis and aspergillosis. Rev Infect Dis 1987; 9:398-402.
20. Bodey G, Fungal infections complicating acute leukemia. J. Chronic Dis 1966; 19:667-87.
21. Krick J, Remington J. Apportunistic fungal infection in patients with leukemia and lymphoma. Clin Hematol 1976; 5: 249-310.
22. De Gregorio M, Lee W, Linker C. et al. Fungal infections in patients with acute leukemia. Am J Med 1982; 73:543-8.

23. Hawkins C, Armstrong D. Fungal infections in the immunocompromised host. Clin Haematol. 1984; 13: 599-630.
24. Schmitt SC, Young VH, Greene WH, et al. Origin of infection in acute nonlymphocytic leukemia, significance of hospital acquisition of potential pathogens. Ann Int Med 1972; 77: 707-14.
25. Schimpff SC, Saterlee W, Young VM, et al. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. N Engl J Med. 1971; 284: 1061.
26. Rubin M. Pizzo PA. Update on the management of the febrile neutropenic patient. Medical Times 1989; 117: 31-48.
27. Pizzo PA, Empirical therapy and prevention of infection in the immunocompromised host. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. New York. Churchill-Livingstone. 1990; 2303-2312.
28. Houghes WT, Armstrong D. Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. J Infect Dis 1990; 161: 382-96.
29. Mayer KH, De Torres OH. Current guidelines on the use of antibacterial drugs in patients with malignancies. Drugs 1985; 29: 262-79.
30. Young LS. Combination or single drug therapy for gram-negative sepsis. In: Remington JS, Swartz MV (eds). Current clinical topics in infectious diseases, New York. Mc Graw-Hill. 1982; Vol 3: 177-205.
31. Anderson ET, Young LS, Hewitt WL: Antimicrobial synergism in the therapy of gram-negative rod bacteremia. Chemotherapy 1978; 24: 45-54.
32. Klastersky J, Cappel R, Swings G, Vandemborre L. Bacteriological and clinical activity of the ampicillin/gentamicin and cephalotin/gentamicin combinations. Am J Med Sci 1971; 262: 283-90.

33. De Jongh CA, Joshi JH, Newman KA, et al. Antibiotic synergism and response in gram-negative bacteremia in granulocytopenic cancer patients. *Ann J Med* 1986; 80 (Suppl 5C) 96-100.
34. Rubin RH. Empiric antibacterial Therapy in granulocytopenia induced by cancer chemotherapy. *Ann Int Med* 1988; 108:134-6.
35. Wade JC, Schmpff SC. Approches to Therapy of bacterial infections in the granulocytopenic patient. In: Klastersky J (ed). *Infections in cancer patient*. New York: Raven Press. 1982; 105-29.
36. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with fever and infection. I. Empiric Therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr* 1991; 119: 679-93.
37. Glauser MP, Neftel KA. Toxicologic and Pharmacologic considerations in the choice of empiric parenteral antibiotics. *Am J Med* 1986; 80 (Suppl.5C): 64-9.
38. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986; 80 (suppl. 5C): 13-6.
39. Winston DJ, Howg, Bruckner DA, Champlin RE. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients. *Ann Int Med* 1991; 115:849-59.
40. Guttman L, Williamson R, et al. Synergism and antagonism in double beta-lactam antibiotic combinations. *Am J Med* 1986; 80 (suppl. 5C) 21.
41. Wade JC, Johnson DE, Bustamante CI. Monotherapy for empiric treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. *Am J Med* 1986; 80 (suppl. 5C): 85-95.
42. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315:552-8.
43. Avilés A, Conte G, Sinco A, Ambriz R, Pizzuto J. Infección en pacientes con granulocitopenia. Resultados terapéuticos de tres programas diferentes de -- antimicrobianos en 162 episodios febriles. *Sangre* 1982; 27: 324.

44. Avilés A, Pinto CV, Sinco A, et al. Evaluación de dos dos combinaciones de antimicoribianos para el tratamiento de pacientes con neutropenia e infección. Rev Med IMSS 1986; 24: 349-53.
45. Bauer AW, Kirby WM, Sherris JC, et al. Antibiotic susceptibility by a standarizaed single disk method. Am J Clin Pathol 1966; 45:493.
46. Immunocompromised Host Society. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. J Infect. Dis. 1990; 161: 397-401.
47. Ramphal R, Kramer BS, Rand KH, et al: Early results of a comparative trial of ceftazidime versus cephalotin, carbenicillin and gentamicin in the treatment of febrile granulocytopenic patients. J Antimicrob Chemo Ther 1983; 12: 81-8.
48. Morgan G, Duerden BI, Lilleyman JS. Ceftazidime as a single agent in the management of children with fever and neutropenia. J Antimicrob Chemother 1983; 12: 347-51.
49. Darbyshive PJ, Williamson DJ, Pedler SJ, et al: Ceftazidime in the treatment of febrile immunosuppressed children. J Antimicrob Chemother 1983; 12:357-60.
50. Fainstein V, Bodey GR, Elting L, et al: A randomized study of ceftazidime compared to ceftazidime and tobramycin for the treatment of infections in cancer patients. J Antimicrob Chemother 1983; 12: 101-10.
51. de Pauw BE, Jauw F, Muytjens H, et al: Randomized study of ceftazidime versus gentamicin plus cefotaxime for infections in severe granulocytopenic patients. J Antimicrob Chemother 1983; 12: 93-9.
52. Reilly JT, Brada M, Bellingham AJ et al: Ceftazidime compared with tobramycin and ticarcillin in immunocompromised haematological patients. J Antimicrob Chemother 1983; 12: 89-92.
53. Granowetter L, Wells H, Lange B.: Ceftazidime versus cephalotin, carbenicillin and gentamicin as the initial therapy of the febrile neutropenic pediatric

cancer patients (abstr-104) In: Proceedings of the Third International Symposium on infection in the immunocompromised host. 1984.

54. EORTC International Antimicrobial Therapy Project Group. Combination of carbenicillin and amikacin with or without cefazolin as empirical treatment of febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 1983; 1:597-603.
55. Brown AE. Neutropenia, fever and infection. *Am J Med* 1984; 76: 421-8.
56. Khabbaz RF, Cookwey RC, Saba G, et al. The alimentary tract as a source of *S. epidemidis* bacteremia in patients with cancer: Clues from molecular epidemiology (Abstract 1036) In: Abstracts of the twenty-seventh interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. New York: American Society of Microbiology; 1987: 271.
57. Bodey GP. Fungal infection and fever of unknown origin in neutropenic patients. *Am J Med* 1986; 80 (suppl. 5C): 112-9.
58. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al: Prolonged granulocytopenia: The major risk for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Int Med* 1984; 100: 345-51.
59. Pizzo PA. Approaching the controversies in antibacterial management of cancer patients. *Am J Med*; 1984;76:436-49.
60. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh T: The child with cancer and infection. II) Non-bacterial infections. *J. Pediatr* 1991; 119:845-57.
61. Karp JE, Merz WG, Charache P. Response to empiric amphotericin B during antileukemic therapy-induced granulocytopenia. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 592-9.