

11237 24
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

CEFALOTINA AMIKACINA
VERSUS
CEFALOTINA ISEPAMICINA
EN EL TRATAMIENTO EMPIRICO
INICIAL DEL PACIENTE
NEUTROPENICO FEBRIL

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE
P R E S E N T A N

DRA. PAOLA ANA ESTEVA WURTS

Y

DR. JOSE LUIS OLIVERA VAZQUEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTAS EN

PEDIATRIA

MEXICO, D.F., 1999

1

TESIS CON
ALLA DE ORIGIN

271532



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.

**CEFALOTINA AMIKACINA
VERSUS
CEFALOTINA ISEPAMICINA
EN EL TRATAMIENTO EMPIRICO INICIAL DEL
PACIENTE NEUTROPENICO FEBRIL
APROBACION DE TESIS**

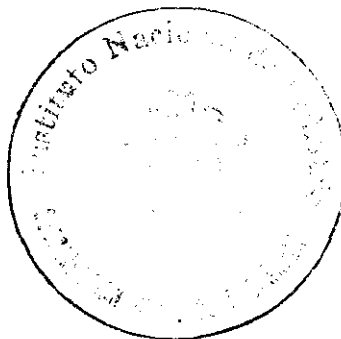
Pedro Sanchez Marquez
Pedro Sanchez Marquez
DR. PEDRO A SANCHEZ MARQUEZ
SUBDIRECTOR GENERAL
DE ENSEÑANZA Y
PROFESOR TITULAR DEL
CURSO

Luis Hashiki Nakandakari
Luis Hashiki Nakandakari
DR. LUIS HASHIKI NAKANDAKARI JEFE
DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y
POSTGRADO

Mercedes Macias Parra
Mercedes Macias Parra
DRA. MERCEDES MACIAS PARRA
INFECTÓLOGO PEDIATRA
TUTORA DE TESIS.

Rocio Cardenas Cardoso
Rocio Cardenas Cardoso
DRA. ROCIO CARDENAS CARDOSO
ONCOLOGO PEDIATRA
TUTOR DE TESIS.

Nuria Francisco Revilla-Estivil
Nuria Francisco Revilla-Estivil
DRA NURIA FRANCISCO REVILLA-ESTIVIL
PEDIATRA ASESORA EN
ESTADISTICA



INDICE

INDICE	3
RESUMEN	5
INTRODUCCION	7
OBJETIVO.....	15
MATERIAL Y METODO.....	17
METODOS DE EVALUACION	21
RESULTADOS	25
DISCUSION	31
TABLAS	37
GRAFICAS	40
BIBLIOGRAFIA	44

RESUMEN

Para evaluar la eficacia y seguridad de cefalotina isepamicina vs cefalotina amikacina, se llevo a cabo un estudio prospectivo aleatorizado y comparativo.

El tratamiento antimicrobiano en forma temprana en el paciente con cáncer, neutropenia y fiebre ha disminuido en forma significativa la mortalidad, no obstante la selección del antimicrobiano.

Las infecciones son complicaciones frecuentes en el niño con cáncer. El inicio temprano de antimicrobianos durante los períodos de neutropenia y fiebre ha reducido en forma significativa la mortalidad de estos pacientes; no obstante, es difícil establecer cual es el mejor régimen antimicrobiano ya que algunos factores como cambios en la epidemiología de los patógenos predominantes, presencia o no de foco infeccioso aparente, el uso de

catéteres intravasculares a permanencia y patrones de resistencia bacteriana entre otros, influyen en la selección del antibiótico.

La asociación antimicrobiana basándose en cefalotina y amikacina ha constituido en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) el tratamiento de elección en estos pacientes. Debido al incremento en la resistencia de enterobacteria hacia aminoglucósidos (amikacina y gentamicina) mayor a un 30%, es necesario el estudio de nuevos antimicrobianos. Por este motivo se incluyeron en un estudio prospectivo aleatorizado comparativo 60 pacientes; se evaluó la eficacia de cefalotina amikacina VS cefalotina isepamicina en el tratamiento empírico inicial del paciente neutropénico febril en los pacientes que ingresaron al servicio de infectología del INP a partir del 24 de abril al 13 de febrero de 1997.

INTRODUCCION

El paciente con cáncer tiene mayor predisposición a una amplia variedad de complicaciones infecciosas debido a su estado inmunológico deficiente. Si bien existen alteraciones en el ámbito de la inmunidad celular y/o humoral con relación a la patología de base y/o tratamiento inmunosupresor, la neutropenia es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de infecciones bacterianas o micóticas. Se ha considerado que, en general, el paciente neutropénico (< 1000 neutrófilos absolutos) con fiebre (definida como temperatura mayor de 38.3°C en 3 ocasiones o un pico de 39.0°C o más en 24 horas) tiene hasta un 60% de posibilidades de cursar con bacteremia.

Las cifras de neutrófilos totales entre 100 y 500 mm^3 se han asociado a la presencia de infección hasta en un

50% de los casos a diferencia de cuentas de neutrófilos menores a 100 mm^3 ,¹ en donde prácticamente el 100% de los pacientes tienen probabilidades de infección.²⁻⁵ Así mismo, la duración de la neutropenia es directamente proporcional a la presencia de infección. La persistencia de neutropenia por tres o más semanas cataloga al paciente en alto riesgo ya que en estos casos se ha documentado proceso infeccioso bacteriano o micótico en prácticamente el 100% de los casos.

El uso inicial de antimicrobianos en forma temprana ha modificado en forma significativa la mortalidad de estos pacientes. Previo al uso de antibióticos en forma empírica en el paciente neutropénico febril, la mortalidad era de hasta el 70%, en la actualidad se reporta alrededor del 10 %.⁶⁻¹⁰

La fiebre en el paciente neutropénico constituye un dato centinela para la identificación de una infección

grave o la presencia de un foco oculto que, de no ser diagnosticado y tratado en forma oportuna, puede poner en peligro la vida del paciente. En la actualidad, el mayor número de episodios febriles corresponden a fiebre sin causa aparente o de origen obscuro y solo en un 25-30% se puede documentar la causa de la misma. ⁷ Las causas más frecuentes corresponden a bacteremia y neumonía en un 20 a 30% de los casos y con menos frecuencia celulitis e infección de vías urinarias.

Las infecciones en su inicio son debidas generalmente a organismos de la flora endogena que han colonizado al hospedero. El tipo de infección y el microorganismo involucrado dependen de: tipo de tumor, quimioterapia, presencia de catéteres intravasculares y uso previo de antibióticos, entre otros. La microbiología de las infecciones en esta población tiene un patrón cambiante, no obstante, clásicamente los gérmenes gram negativos aeróbicos, tales como Klebsiella sp, E.coli, y

Pseudomonas aeruginosa son los más frecuentemente involucrados en un 75%. Los organismos gram positivos, principalmente *Staphylococcus aureus* y *epidermidis*, y las diferentes especies de *Streptococcus* han resurgido en los últimos años como patógenos importantes en esta población.^{7, 8} En forma similar las infecciones micóticas representan del 6 al 9.4% de las infecciones; la *Cándida* sp0 es la más comúnmente implicada hasta en un 60% de los casos,^{6,9-11} principalmente en pacientes con neutropenia persistente (mayor a una semana) y/o en aquellos pacientes con administración prolongada de antibióticos de amplio espectro.^{3,5} Los virus se han identificado en el 20% de los pacientes predominando *Varicela-zoster*, *Herpes simple* y *Citomegalovirus*. Finalmente es importante tener en cuenta que existen otros procesos no infecciosos como causantes de la fiebre que deben ser considerados en la evaluación del paciente neutropénico febril.

Los esquemas antimicrobianos utilizados en forma empírica inicial son múltiples y están con relación a la flora predominante y al patrón de resistencias con variaciones tanto regionales como locales. ¹¹⁻²³

La asociación cefalotina mas amikacina ha constituido durante los últimos años el tratamiento empírico inicial en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) para pacientes neutropénicos febriles. No obstante, la aparición de cepas resistentes de enterobacteria a amikacina hasta de un 30% obliga a evaluar la correlación de la sensibilidad *in vitro* con la respuesta clínica así como la eficacia y seguridad de otros antimicrobianos.

El sulfato de isepamicina es un aminoglucósido-aminociclitol semisintético derivado de la gentamicina B. Tiene un peso molecular de 369.61. Es una solución acuosa clara con un pH de 5 a 7. Como todos los

aminoglucósidos inhibe la síntesis proteica fijándose a receptores en la subunidad ribosomal 30S con la consecuente inhibición de la iniciación y alargamiento de la síntesis polipeptídica.

Al igual que otros aminoglucósidos se absorbe rápidamente después de la inyección intramuscular (IM) de 25 mg/kg./dosis con una concentración sérica pico de 7 a 16 mcg/ml, 60 minutos después de su administración. Se une del 3 al 8% a proteínas plasmáticas con excelente distribución en los tejidos corporales, especialmente riñones, tráquea, bronquios y pulmón. La vida media de eliminación en niños después de una dosis de 15 mg/kg./día es de 2.4 horas lo que permite administrarla cada 12-24 horas.^{24,25}

Su actividad antimicrobiana *in vitro* es cerca de dos veces mas activo que amikacina contra la mayoría de las enterobacterias que con frecuencia causan infección en el

paciente neutropénico febril, incluyendo *Citrobacter*,
Enterobacter, *E.coli*, *Klebsiella sp*, *Salmonella sp*
Serratia sp y *Shigella sp* con actividad similar para
Proteus sp y *Morganella sp*. y discretamente menor para
Pseudomonas sp. Al igual que otros aminoglucósidos la
cobertura para gram positivos es limitada y solo es
activa contra algunas cepas de *S. aureus* y *Enterococos*.²⁶

La isepamicina se afecta por la enzima 6-
aminoglucosidasa acetiltransferasa que inactiva a la
amikacina. Como consecuencia de esto probablemente la
frecuencia de cepas resistentes a la isepamicina sea mas
bajo que para la gentamicina o la amikacina.²⁷⁻²⁹

La isepamicina se ha utilizado en el tratamiento de
infecciones de vías respiratorias inferiores, piel, tejidos
blandos y vías urinarias. Es de gran utilidad en
infecciones tanto de adquisición intrahospitalaria como

aquellas de adquisición comunitarias con una eficacia hasta del 98%.²⁶

Su estabilidad a enzimas inactivadoras para otros aminoglucósidos y la eficacia clínica reportada en ensayos clínicos sugieren que la isepamicina pueda ser eficaz en el tratamiento empírico inicial del paciente neutropénico infectado.^{26,30-32}

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de cefalotina isepamicina vs cefalotina amikacina en el tratamiento empírico inicial del paciente neutropénico febril.

HIPOTESIS ALTERNA. La asociación de cefalotina isepamicina es igual o más eficaz que la asociación de cefalotina amikacina en el tratamiento empírico inicial del paciente neutropénico febril.

HIPOTESIS NULA. La asociación de cefalotina isepamicina es menos eficaz que la asociación de cefalotina amikacina en el tratamiento empírico inicial del paciente neutropénico febril.

H1 La asociación de cefalotina isepamicina es igual o menos nefrotóxica y ototóxica que la asociación de

cefalotina amikacina en el tratamiento empírico inicial del paciente neutropénico febril.

Ho La asociación de cefalotina isepamicina es más nefrotóxica y ototóxica que la asociación de cefalotina amikacina en el tratamiento empírico inicial del paciente neutropénico febril.

MATERIAL Y METODO

Se llevó a cabo un estudio longitudinal, comparativo y aleatorizado con un investigador cegado, en niños de 0 a 18 años que ingresaron a los departamentos de Infectología o de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo comprendido entre abril 1996 a enero de 1997 con padecimiento hematooncológico de base (leucemia, linfoma o tumores sólidos), después de quimioterapia y con neutropenia, previo consentimiento del padre o tutor.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Niños menores de 18 años de edad de ambos géneros con neutropenia definida como una cuenta de neutrófilos absolutos menor de 1000×10^6 y fiebre, definida como temperatura axilar de 38°C en 2 ocasiones o un pico de 39°C o más en 24 horas.

CRITERIOS DE EXCLUSION: Se excluyeron aquellos pacientes con antecedente de antibióticos intravenosos en las 72 horas previas al ingreso, hipersensibilidad a las cefalosporinas, insuficiencia renal y/o hepática o hipoacusia por interrogatorio.

Los pacientes fueron catalogados en relación a la infección documentada microbiológicamente cuando el microorganismo se aisló en hemocultivo o sitios estériles, y clínicamente cuando el paciente presentaba foco infeccioso aparente (en piel y/o tejidos blandos, bronconeumonía, gastroenteritis, otitis, sinusitis) o fiebre de origen oscuro cuando la causa de la fiebre no se documentó ni clínica ni bacteriológicamente.

Los pacientes fueron catalogados en:

ALTO RIESGO. Pacientes con actividad tumoral, menores de un año, dosis altas de quimioterapia, en fase de inducción o consolidación, neutropenia grado I y II

Pacientes con catéter a permanencia, datos de bacteremia, foco infección en abdomen, mucositis severa grado III o IV o con manifestaciones de sangrado.

BAJO RIESGO: Al paciente sin actividad tumoral, con tratamiento de quimioterapia previa a dosis habituales con o sin foco infeccioso evidente con neutropenia grado III sin alteraciones hemodinámicas ni metabólicas.

La neutropenia fue clasificada de acuerdo al número total de neutrófilos absolutos (NA) en cuatro grados: grado IV aquella cuenta de neutrófilos absolutos de $100/\text{mm}^3$ o menor, Grado III de 101 a $499/\text{mm}^3$ NA y neutropenia grado II a la cuenta de neutrófilos absolutos entre 500 y $1000/\text{mm}^3$ y grado IV a la cuenta de neutrófilos totales entre 1001 y $1500/\text{mm}^3$.

Esquema de Tratamiento Antimicrobiano.

De manera aleatoria se asignó a cada paciente a un grupo de antibióticos. El grupo 1 recibió amikacina a 7.5

mg/kilo/dosis cada 8 horas(dosis máxima 1.5 gramos) y el grupo 2 recibió isepamicina a dosis de 15 mg/kilogramo en una sola administración diaria (dosis máxima al día 1.5gramos). Ambos grupos recibieron, además, cefalotina a 4 gramos / m² /día dividida en 4 dosis. Todos los antibióticos se administraron por vía endovenosa. Los aminoglucósidos isepamicina y amikacina se diluyeron en 10 mls de solución glucosada al 5% y se administraron en un tiempo de 30 minutos.

La terapia antimicrobiana se continuó hasta la remisión de fiebre y/o remisión de los datos clínicos de infección. La duración mínima del tratamiento fue al menos dos días de permanecer el paciente afebril (3 días mínimo de duración de tratamiento).

METODOS DE EVALUACION

La variable de impacto fue la respuesta clínica, la cual se definió según las recomendaciones de la Sociedad para Pacientes Inmunocomprometidos, evaluándose a las 72 horas y al finalizar el tratamiento y se consideraron:

FALLA CLINICA: Persistencia de los signos y síntomas o empeoramiento de los mismos después de 72 horas de iniciado el tratamiento antimicrobiano.

MEJORIA CLINICA: Mejoría de los signos y síntomas 72 horas después de iniciado el tratamiento antimicrobiano.

CURA CLINICA: Remisión de los síntomas a las 72 horas de iniciado el tratamiento antimicrobiano y desaparición de la fiebre.

RECAIDA CLINICA: Reparición de los signos y síntomas de infección en los primeros 7 días posteriores a la suspensión del tratamiento antimicrobiano.

La variable microbiológica se definió como:

CURA BACTERIOLOGICA: Negativización del cultivo a las 72 horas de iniciado el tratamiento.

FALLA BACTERIOLOGICA: Persistencia del hemocultivo positivo 72 horas después de haber iniciado el tratamiento, y la necesidad de cambiar antibióticos.

RECAIDA BACTERIOLÓGICA: Reparición del mismo microorganismo en las primeras dos semanas después de haberse negativizado el cultivo.

REINFECCION: Presencia de un microorganismo diferente al inicialmente aislado en el hemocultivo.

Para evaluar la seguridad del medicamento, se consideraron cualquier reacción adversa que ocurriera

durante la administración del tratamiento, tales como diarrea, exantema, vómito, etc.

Para valorar la función renal se tomó creatinina al momento del ingreso y posteriormente cada semana durante el tratamiento. Se consideró efecto nefrotóxico atribuible probablemente a la isepamicina a la elevación de 0.5 mgs. de creatinina con relación a la basal.

El efecto ototóxico se evaluó mediante estudio de emisiones otoacústicas. Estas son generadas en el oído interno y registradas en el conducto auditivo externo, requieren de la integridad funcional y anatómica del oído medio. Son extremadamente sensibles al ruido, a los ototóxicos y a la hipoxia.

Las emisiones otoacústicas están presentes en audición normal y ausentes en hipoacusia. No nos permiten determinar la severidad de la afección auditiva dado que la ocupación del oído medio funciona como

filtro pasa alto, es posible sospechar o identificar dichos problemas de oído medio, tales como disfunción tubaria u otitis media; por este motivo, en los pacientes en donde se encontró posibilidad de daño acústico, se realizó audiometría de tonos puros.

Análisis estadístico:

Se utilizaran medidas de tendencia central y de dispersión para la descripción de las variables y para la comparación de las observaciones entre los grupos se efectuó prueba de t de Student para variables independientes. Se consideró valor significativo una $p < 0.05$.

RESULTADOS

De los 58 pacientes incluidos en este estudio, 2 presentaron en 2 ocasiones fiebre y neutropenia por lo que para la aleatorización de los grupos y el análisis de los datos se consideraron 60 episodios de neutropenia y fiebre; de estos, 36 se incluyeron en el grupo 1 cefalotina y amikacina (CA) y 24 en el grupo 2 cefalotina e isepamicina (CI).

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las características demográficas de la población; 30 niños correspondieron al género masculino y 30 al femenino. El promedio de edad fue 6 años 10 meses (rango de 6 meses a 14 años) en el grupo 1 vs 7.2 años (rango de 2 meses a 17 años) en el grupo 2, el 41.6% fueron niños menores de 5 años de edad. Tenían diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica o linfoma 39

pacientes (65%) mientras que los 21 pacientes restantes tenían tumores sólidos como diagnóstico de base, de los cuales el osteosarcoma fue el más frecuente en 5 casos (Tabla 1). La relación leucemias-linfomas vs. Tumores sólidos fue de 2: 1(Gráfica 2).

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, en relación a la severidad de la neutropenia al momento del ingreso, el 17.4% presentaban neutropenia grado I, el 52.1% neutropenia grado II, el 30.4% neutropenia grado III y en ningún caso se encontró neutropenia grado IV. (gráfica 3)

Se documentó foco infeccioso aparente al momento del ingreso en la mayoría de los episodios de neutropenia y fiebre (41 episodios, 68.3%), siendo la infección de vías respiratoria superiores la más frecuente en el 65% de los casos, en diez pacientes se documentó bronconeumonía y con menos frecuencia otras

infecciones, sin diferencia significativa entre ambos grupos. (Tabla 2).

El hallazgo de foco infeccioso aparente fue similar en los niños con leucemias y linfomas en relación a los pacientes con tumores sólidos (27/39 (69%) vs 14 de 21 (67%)) respectivamente.

Hubo documentación microbiológica en sólo 3 casos (5%). En el paciente con diagnóstico de absceso perianal se aisló *Proteus mirabilis*, se identificó *Candida albicans* en el sitio de colocación de catéter intravascular y en otro paciente se documentó infección de vías urinarias por *Klebsiella oxitocica* y *Klebsiella pneumoniae*.

No hubo diferencia significativa en la respuesta clínica entre ambos grupos de tratamiento, con remisión de los datos de infección en 29/36 pacientes (80%) del grupo de cefalotina-amikacina y 19/24 (79%) del grupo de cefalotina-isepamicina. ($Z=0.1311$ y $P=.8966$) (Gráfica

3) La remisión de la fiebre fue similar en ambos grupos, con un promedio de 2.8 días (1 a 5 días) vs 2.6 días (1 a 4 días) en los grupos 1 y 2 respectivamente. La duración del tratamiento fue también similar en ambos grupos con un promedio de 6.8 días (rango 3 a 10 días) y 7.25 (4 a 10 días) en el grupo 1 y 2 respectivamente. (tabla 3)

De los trece episodios febriles en los cuales hubo necesidad de cambio de antimicrobiano por persistencia de la fiebre, nueve (70%) fueron catalogados como pacientes de alto riesgo; un caso fue catalogado como de alto riesgo por mucositis severa, otro paciente se encontraba en inducción a la remisión, otro caso tenía actividad tumoral con quimioterapia intensa y neutropenia grado I y el resto de los pacientes fueron catalogados de alto riesgo por quimioterapia intensa en base a la dosis recibida, el uso de antracíclicos o antimetabolitos.

Al comparar la variable clínica de curación entre los niños con leucemias y linfomas versus tumores sólidos, encontramos buena respuesta al tratamiento antimicrobiano inicial en 30/39 (77%) y 17/21 (80%) respectivamente, sin diferencia significativa entre ambos grupos. (Tabla 3)

Al analizar la respuesta clínica de los pacientes con leucemia y linfoma en relación a la categorización de alto o bajo riesgo encontramos que 30/39 pacientes que presentaron cura clínica 19 (63%) fueron clasificados como de alto riesgo en contraste con ocho de los nueve pacientes (89%) con falla clínica, que fueron catalogados como de alto riesgo (Gráfica 4); sin embargo, de los cuatro pacientes con tumores sólidos con falla clínica todos fueron catalogados como de alto riesgo.

Dos pacientes fallecieron, 1 de cada grupo, El paciente aleatorizado a recibir cefalotina amikacina tenía

diagnóstico de teratoma y nefroblastoma y había sido catalogado de alto riesgo debido al tratamiento con quimioterapia extensa, el paciente que falleció del grupo 2 tenía diagnóstico de LAM M3 y falleció en coagulación intravascular diseminada (CID) sin documentación microbiológica de infección.

No se observó daño renal en ningún paciente, determinado por la elevación de la creatinina.

Un solo paciente en el grupo de amikacina presentó alteraciones en las emisiones otoacústicas, por lo que se le realizó estudio de audiometría para tonos puros, que reveló pérdida sensorial de 6 y 8 kHz a 40 dB realizadas en cámara sonoamortiguada, siendo el resto del espectro normal.

DISCUSION

El uso empírico oportuno de antimicrobianos en el paciente neutropénico febril ha reducido en forma dramática la morbi-mortalidad debida a procesos infecciosos en el paciente neutropénico febril. Tradicionalmente la asociación de un betalactámico y un aminoglucósido ha sido empleado en el manejo de estos pacientes con el objetivo de tener un mayor espectro antimicrobiano y, por otro lado, el efecto sinérgico de esta combinación puede no sólo disminuir la aparición de cepas resistentes, sino probablemente ejercer una mejor actividad bactericida principalmente contra gérmenes gram negativos, teniendo en cuenta que la neutropenia en estos pacientes dificulta la eliminación del agente infeccioso.

En este estudio la eficacia clínica fue similar en ambos grupos (80% en el grupo de CA y 79% en el grupo de CI) similar al éxito terapéutico de 70 a > del 90% reportado en la literatura con diferentes esquemas antimicrobianos.

En este estudio, el inicio en forma temprana del antimicrobiano puede ser un factor que contribuya en algunos casos a la falta de identificación del posible agente infeccioso similar a lo reportado recientemente en otras series en donde hasta en el 70% de estos episodios son catalogados como fiebre de origen oscuro.¹¹ No se documentaron infecciones sobreagregadas bacterianas o micóticas, sin embargo debemos de tener en cuenta el pequeño número de la muestra. Así mismo, no se presentaron episodios de fiebre recurrente o reingresos durante el seguimiento a 30 días.

Trece niños en ambos grupos ameritaron cambio de antimicrobiano principalmente por persistencia de la fiebre, en nueve casos se detectó foco infeccioso evidente que se ha asociado a una evolución más tórpida del episodio febril; así mismo estos pacientes fueron catalogados a su ingreso como de alto riesgo, lo que podría sugerir que estos niños catalogados como de alto riesgo de manera inicial pudieran haber recibido antimicrobianos de mayor espectro. En cuanto al tipo de tumor los linfomas y las leucemias tienen mayor riesgo para complicaciones febriles que los tumores sólidos con una relación 2/1 similar a lo reportado en la literatura.

El nadir de la quimioterapia no influyó en forma significativa en la evolución de los pacientes ya que en 27 de los pacientes que respondieron al tratamiento inicial la neutropenia coincidía con el nadir en comparación con 7 de 13 niños que ameritaron cambio de antimicrobiano.

El paciente con la LALM3 con actividad tumoral que falleció sin evidencia microbiológica de infección, es posible que la causa del fallecimiento haya estado en relación a las complicaciones debidas a su patología de base, ya que esta bien descrito que aproximadamente el 95% de estos pacientes evolucionan con CID al inicio del diagnóstico y 100% durante el inicio del tratamiento.

Ambos grupos de tratamiento antimicrobiano mostraron ser seguros ya que no se evidenció ningún dato de nefrotoxicidad, similar a la baja incidencia de nefrotoxicidad encontrada por otros autores quienes inclusive reportan un menor número de casos en pacientes pediátricos en comparación con población adulta (1.6% vs 6.8%) lo que se ha correlacionado con la adecuada eliminación de la amikacina.

Solo se encontró un paciente con ototoxicidad en el grupo de amikacina, similar a la baja incidencia de esta

alteración descrita en la literatura asociada principalmente a concentraciones $> 30\text{mg/ml}$ en forma persistente, lo que ha ameritado la evaluación de una dosis versus tres dosis de amikacina al día. No obstante, no deja de ser preocupante el hecho de encontrar concentraciones séricas y tisulares inferiores a las mínimas inhibitorias durante la mayor parte del día en el paciente neutropénico febril, quien per se tiene dificultad para la eliminación del microorganismo infectante.

En conclusión, podemos indicar que la elección del tratamiento empírico debe basarse en la prevalencia de los diferentes patógenos y en los patrones de resistencia. Los esfuerzos deben encaminarse a reconocer cual es el grupo de bajo riesgo para el desarrollo de complicaciones graves y que por lo tanto se puedan beneficiar de un abordaje terapéutico menos agresivo y costoso, ya que las intervenciones deben ser lo más efectivo y práctico de acuerdo a las necesidades particulares de cada paciente.

Los resultados del presente estudio indican que el uso de cefalotina-amikacina y cefalotina-isepamicina son igualmente efectivos y seguros como antimicrobianos de primera línea en el tratamiento del paciente neutropénico con fiebre en esta población estudiada con la ventaja de un menor número de administraciones de isepamicina.

Tabla I
**Características de los grupos:
Frecuencia de los tumores sólidos**

Osteosarcoma	5
Rabdomiosarcoma	4
Teratoma	1
Retinoblastoma	4
Sarcoma	4
T. Ewing	1
T. Wilms	1
Neuroblastoma	1

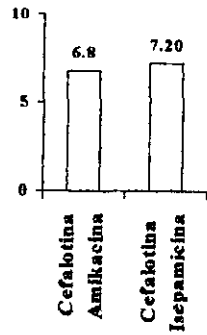
TABLAS

Tabla II
**Características de los grupos:
 Cuadro Clínico de Ingreso**

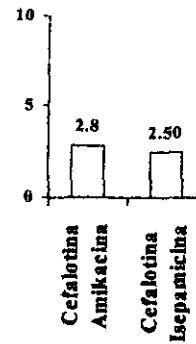
Foco	Grupo I	Grupo II	Total
Obscuro	13	5	18
BNM	6	4	10
IVAS	9	6	15
Boca	5	2	7
Abdomen	2	5	7
Orzuelo	0	1	1
Catéter	1	0	1
Perianal	0	1	1
Total	36	24	60

Tabla III
Resultados

Días de duración
del Tratamiento

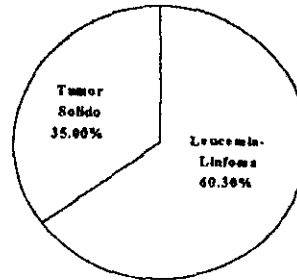


Días de duración
de la Fiebre



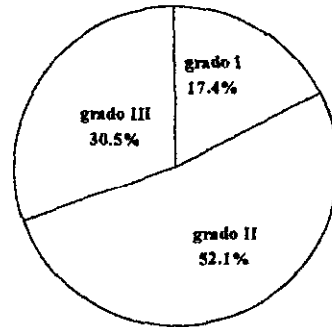
ESTRATÉGIA
DE
TRATAMIENTO
DE
LA
FIEBRE
EN
NEONATOS
CON
INFECCIÓN
BACTERIANA

Gráfica I
**Características de los grupos:
Tipo de Cáncer**

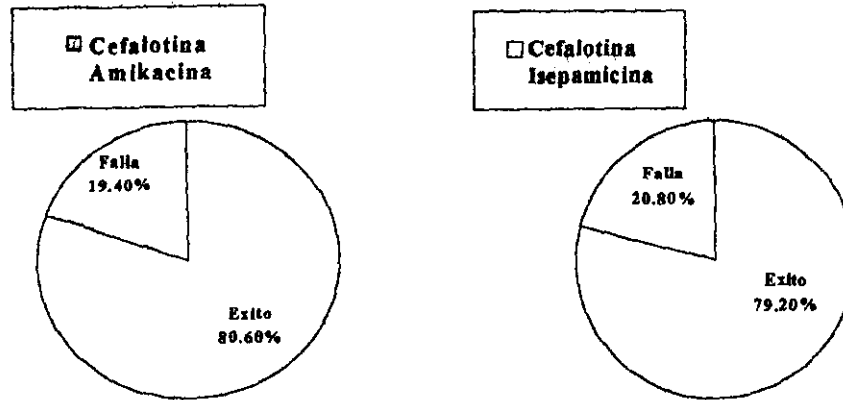


Gráfica II

Neutropenia al momento de ingreso



Gráfica III
Éxito del Tratamiento

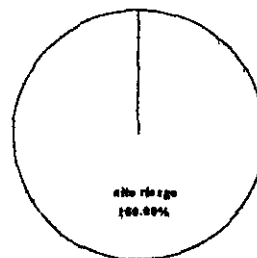


Gráfica IV
Resultados

Falla al tratamiento según el riesgo

Leucemias-Linfomas

Tumores sólidos



BIBLIOGRAFIA

1. GOOTENBERG J. PIZZO P. OPTIMAL MANAGEMENT OF ACUTE TOXICITIES OF THERAPY. PEDIATR CLIN NORTH AM 1991;38:269-297.
2. KATZ J. MUSTAFA M. MANAGEMENT OF FEVER IN GRANULOCYTOPENIC CHILDREN WITH CANCER. PEDIATR INFECT DIS J .1993;12:330-339.
3. BUCHANAN GR. APPROACH TO TREATMENT OF THE FEBRILE CANCER PATIENT WITH LOW RISK NEUTROPENIA. HEMATOL ONCOL CLIN NORTH AM 1993;7:919-935.
4. KLASTERSKY J. FEBRILE NEUTROPENIA. CURR OPIN ONCOL 1993;5:625-632.
5. BODEY G. BUCKLEY M. SATHE Y ET AL. QUANTITATIVE RELATIONSHIP BETWEEN CIRCULATING LEUKOCYTES AND INFECTION IN PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA, ANN INTERN MED. 1966;64:328
6. PIZZO PA. EVALUATION OF FEVER IN THE PATIENT WITH CANCER. EVR J CANCER CLIN ONCOL 1989; 25 (SUPPL 2) 5:9-
7. WADE JC, SCIMPF SC, NEWMAN KA ET AL. STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS: AN INCREASING CAUSE OF INFECTION IN PATIENTS WITH GRANULOCYTOPENIA. ANN INTERN MED 1982;97:503-8
8. PIZZO PA, RUBIN M, FREIFELD A, AND WALSH TJ. THE CHILD WITH CANCER AND INFECTION 1. EMPIRIC THERAPY FOR FEVER AND NEUTROPENIA, AND PREVENTIVE STRATEGIES. J PED 1981;119:679-694 PIZZO P. RUBIN M. FREIFELD A. WALSH T. THE CHILD WITH CANCER AND INFECTION. 1. EMPIRIC THERAPY FOR FEVER AND NEUTROPENIA AND PREVENTIVE STRATEGIES. J PEDIATRA 1991;119:679-694.
9. PACHECO A. AVILA C. SILVA I Y COLS. IMPACTO DE LAS INFECCIONES EN LA MORTALIDAD DE NIÑOS CON CÁNCER. BOL MED HOSP INFANT MEX 1989;46:767-770.

10. DAVIS J.MOELLERING R. MANAGEMENT OF INFECTIONS CAUSED BY GRAM NEGATIVE BACILLI, THE ROLE OF ANTIMICROBIAL COMBINATIONS. REV INFECT DIS 1985;7:559-571.
11. HUGHES W.ARMSTRONG D.BODEY G. ET AL.GUIDELINES FOR THE USE OF ANTIMICROBIAL AGENTS IN NEUTROPENIC PATIENTES WITH UNEXPLAINED FEVER. J INFECT DIS 1989;161:381-396.
12. PETRILLI A.MELARAGNO R.BARROS K.ET AL.FEVER AND NEUTROPENIA IN CHILDREN WITH CANCER. A THERAPEUTIC APPROACH RELATED TO THE UNDERLYING DISEASE. PEDIATR INFECT DIS J. 1993;12:916-921.
13. PIZZO P.ROBICHAUD K.GILL F.ET AL. DURATION OF EMPIRIC ANTIBIOTIC THERAPY IN GRANULOCYTOPENIC PATIENTES WITH CANCER. AM J MED 1979;67:194-200.
14. RIIKONEN P. IMIPENEM COMPARED WITH CEFTAZIDIME PLUS VANCOMYCIN AS INITIAL THERAPY FOR FEVER IN NEUTROPENIC CHILDREN WITH CANCER. PEDIATR INFECT DIS J. 1991;10:918-923
15. BIZETTE GA.BROOKS BJ.ALVAREZ S.CEFTAZIDIME AS MONOTHERAPY FOR FEVER AND NEUTROPENIA: EXPERIENCE IN A COMMUNITY HOSPITAL.J LA STATE MED SOC. 1994;146:448-452.
16. KOJIMA A.SHINKAI T.OKAMOTO H.ET AL.A RANDOMIZED PROSPECTIVE STUDY OF IMIPENEM-CILASTATIN WITH OR WITHOUT AMIKACIN AS AN EMPIRICAL ANTIBIOTIC TREATMENT FOR FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTES.AM J CLIN ONCOL. 1994;17:400-404.
17. FINKBINER KL.ERNST TF.DRUG THERAPY MANAGEMENT OF THE FEBRILE NEUTROPENIC CANCER PATIENT.CANCER PRACT.1993; 1:295-304.
18. TALCOTT JA. WHALEN A.CLARK J.HOME ANTIBIOTIC THERAPY FOR LOW RISK CANCER PATIENTS WITH FEVER AND NEUTROPENIA : A PILOT STUDY OF 30 PATIENTS BASBD ON A VALIDATED PREDICTION RULE.J CLIN ONCOL 1994;12:107-114.
19. PREIFELD AG.INFECTIOUS COMPLICATIONS IN THE INMUNOCOMPROMISED HOST. THE ANTIMICROBIAL ARMAMENTARIUM.HEMATOL ONCOL CLIN NORTH AM. 1993;7:813-839.

20. PETRILLI AS.BIANCHI A.KUSANO E.ET AL. FEVER ANA GRANULOCYTOPENIA IN CHILDREN WITH CANCER:A STUDY OF 299 EPISODES WITH TWO TREATMENT PROTOCOLS IN BRAZIL.MED PEDIATR ONCOL 1993;21:356-361.
21. DONNELLY JP.NOVAKOVA IR.RAEMAEKERS JM.ET AL. EMPIRIC TREATMENT OF LOCALIZED INFECTIONS IN THE FEBRILE NEUTROPENIC PATIENT WITH MONOTHERAPY.LEUCK LYMPHOMA 1993;9:193-203.
22. WINGARD JR.THE USE OF FLUCONAZOLE PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH CHEMOTHERAPY-INDUCED NEUTROPENIA.LEUK LYMPHOMA 1992;8:353-359.
23. HUGHES WT.PIZZO PA.WADE JC.EVALUATION OF NEW ANTI- INFECTIVE DRUGS FOR THE TREATMENT OF FEBRILE EPISODES IN NEUTROPENIC PATIENTS.CLIN INFECT DIS 1992;15 SUPPL: 206-215.
24. RAMPHAI R.BOLGER M.OBLON DJ.VANCOMYCIN IS NOT AN ESSENTIAL COMPONENT OF THE INITIAL EMPIRIC TREATMENT REGIMENT FOR FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS RECEIVING CEFTAZIDIME A RANDOMIZED PROSPECTIVDE STUDY. ANTIMICROB AGENTES CHEMOTHER 1992;36: 1062-1067.
25. CALANDRA T.COMMETA A. ANTIBIOTIC THERAPY FOR GRAM- NEGATIVE BACTEREMIA.INFECT DIS CLIN NORTH AM 1991;5:817-834.
26. GUCALP.MANAGEMENT OF THE FEBRILE NEUTROPENIC PATIENTS WITH CANCER.ONCOLOGY 1991;5:137-144.
27. SCHERING-PLOUGH.RESEARCH.INFORMATIONAL MATERIAL FOR THE INVESTIGATIONAL NEW DRUG ISEPAMICIN SULFATE (SCH 21420).LIBERY CORNER,NY:SCHERING PLOUGH.1990:16-D17.
28. ENGLISH EXECUTIVE SUMMARY OF CLINICAL STUDY ON ISEPAMICIN SULFATE.ESSEX NIPPON K.K.NOV 1986.
29. ISEPAMICIN ONCE A DAY.ENHANCING TRADITIONAL AMINOGLYCOSIDE THERAPY.J CHEMOTHER 1995;7:SUPPLEMENT N.2.
30. MILLER G.SABATELLI F.HARE R ET AL.SURVEY OF AMINOGLYCOSIDE RESISTANCE PATTERNS.DEV IND MICROBIOL 1980;28:282-288.

21. NEU H.FU K.I-N HAPA GENTAMICIN B. A NEW AMINOGLYCOSIDE ACTIVE AGAINST GENTAMICIN RESISTANT ISOLATES. ACTIVITY COMPARED TO OTHER AMINOGLYCOSIDES. J ANTIBIOT 1978:31:358-393.
22. VILA J.MARCOS A. MARCO F ET AL. INVITRO ANTIMICROBIAL PRODUCTION OF BETA-LACTAMASES. AMINOGLYCOSIDE-MODIFYING ENZYMES AND CLORAMPHENICOL ACETYLTRANSFERASE AND SUSCEPTIBILITY OF CLINICAL ISOLATES OF ACINETOBACTER BAUMANII. ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER 1993:37:138-141.
23. MAINARDI J.YANG X.GOLDSTEIN F ET AL. ACTIVITY OF ISEPAMICIN AND SELECTION OF PERMEABILITY MUTANTS TO BETA-LACTAMS DURING AMINOGLYCOSIDE THERAPY OF EXPERIMENTAL ENDOCARDITIS DUE TO KLEBSIELLA PNEUMONIAE CF 104 PRODUCING AN AMINOGLYCOSIDE ACETYLTRANSFERASA 6 MODIFYING ENZYME AND TEM-3 BETA-LACTAMASE. J INFECT DIS 1994:169:1318-1324.
24. MINGUEZ F.LUREÑA A.PRIETO R. POST ANTIBIOTIC EFFECT OF ISEPAMICIN COMPARED TO THAT OF OTHER AMINOGLYCOSIDES. DRUGS EXPTL CLIN RES 1990:231-235.
25. YOSHIYAMA Y.NISHIKAWA S.SUGIYAMA T.ET AL. INFLUENCE OF CIRCADIAN-STAGE-DEPENDANT DOSING SCHEDULE ON NEPHROTOXICITY AND PHARMAKOCINETICS ON ISEPAMICIN IN RATS. ANTIMICROB AGENTS CHEMOTHER 1993:37:2042-2043.
26. MENDEZ I.NAMIHIRA D.MORENO L.SOSA C. EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN. LINEAMIENTOS PARA SU ELABORACIÓN Y ANÁLISIS. EDIT.TRILLAS 1988.
27. PIZZO PA. EVALUATION OF FEVER IN THE PATIENT WITH CANCER. EUR J CANCER CLIN ONCOL 1989. SUPPL 2) ; 9-16.
28. PIZZO,P.A. ET AL REPORT OF A CONSENSUS PANEL FROM THE INMUNOCOMPROMISED HOST SOCIETY: THE DESIGN, ANALYSIS AND REPORTING OF CLINICAL TRIALS ON THE EMPIRICAL ANTIBIOTIC MANAGEMENT OF THE NEUTROPENIC PATIENT. J INFECT DIOS 1990; 161:397-401.