

Karla Lorena Gámez Márquez
28 sep 04



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

112387



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**ESTUDIO COMPARATIVO ALEATORIO, ABIERTO DE
MEROPENEM vs CEFATAZIDIMA + AMIKACINA EN EL
TRATAMIENTO DE EPISODIOS FEBRILES DE ORIGEN
INFECCIOSO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
NEUTROPÉNICOS**

Trabajo de investigación que presenta la

DRA. KARLA LORENA GOMEZ MARQUEZ
para obtener el diploma en la especialidad de
Oncología Médica Pediátrica

y la **DRA. ANALÍA ESTRADA NAVARRO**
para obtener el diploma en la especialidad de
Infectología Pediátrica

Tutora de tesis

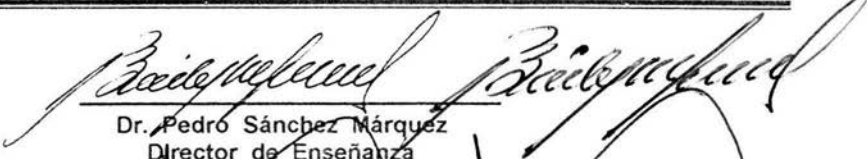
Dra. Mercedes Macías Parra

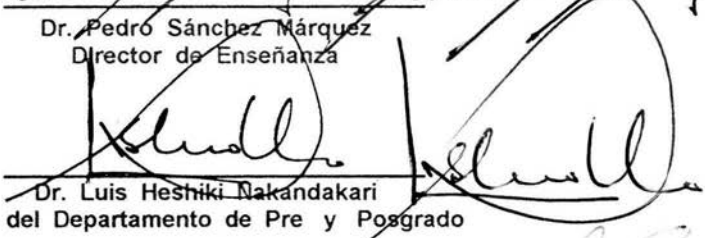


México, D.F.

Marzo de 2004


ESTUDIO COMPARATIVO, ALEATORIO, ABIERTO DE MEROPENEM vs
CEFTAZIDIMA + AMIKACINA EN EL TRATAMIENTO DE EPISODIOS
FEBRILES DE ORIGEN INFECCIOSO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
NEUTROPENICOS



Dr. Pedro Sánchez Márquez
Director de Enseñanza

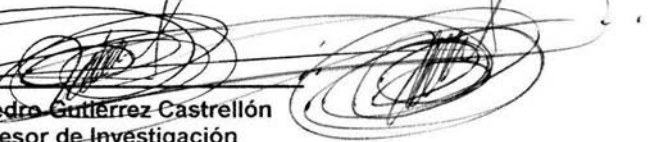

Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado


Dr. Roberto Rivera Luna
Profesor Titular del Curso de Onco-Hematología


Dr. Napoleón González Saldaña
Profesor Titular del Curso de Infectología


Dra. Mercedes Macías Parra
Medico Adscrito al Departamento de Infectología
Tutora del trabajo de Investigación


Dra. Rocío Cárdenas Cardós
Jefe del Departamento de Oncología Pediátrica
Co-Tutora del trabajo de investigación


Dr. Pedro Gutiérrez Castellón
Asesor de Investigación



INDICE

1. Antecedentes.....	4
2. Justificación.....	12
3. Objetivos.....	13
4. Hipótesis.....	14
5. Metodología	
Tipo de estudio.....	15
Criterios de inclusión.....	15
Criterios de exclusión.....	15
Criterios de eliminación.....	16
Definición conceptual de las variables.....	17
Definición operacional de las variables.....	18
Evolución clínica.....	20
6. Análisis estadístico.....	21
7. Tamaño de la muestra.....	21
8. Implicaciones éticas.....	22
9. Resultados.....	21
10. Discusión.....	28
11. Conclusiones.....	30
12. Bibliografía.....	31
13. Anexos	
14. Carta de consentimiento informado.....	36

ANTECEDENTES

Los notables avances en el tratamiento de los niños con cáncer han permitido tener en la actualidad una sobrevida de más del 80% en los pacientes con Leucemia linfoblástica aguda y del 70 a 90% en Linfomas y tumores sólidos. ¹

Dentro de las causas de morbilidad y mortalidad, en estos pacientes, las infecciones constituyen una de las principales condiciones. Se ha documentado en estudios *post-mortem* que la infección es la causa directa de la muerte en el 50 a 80% de los casos de leucemia y del 50 al 70% en los pacientes con linfoma o tumores sólidos ², esto ha obligado a que desde hace ya varias décadas el abordaje inicial de estos pacientes incluya el uso de antimicrobianos de amplio espectro en forma empírica en el paciente con fiebre y neutropenia, con lo que se ha disminuido en forma significativa la mortalidad que en la década de los 70s se reportaba en más del 70%, siendo en la actualidad menor al 10%. ³ El factor de riesgo más importante asociado a infección es la neutropenia, pudiendo ser la fiebre el único signo de infección. ¹ Durante el episodio de neutropenia secundaria a quimioterapia más del 80% de los pacientes desarrollan fiebre cuya magnitud y duración está en relación a la gravedad de la neutropenia con un mayor riesgo de infección cuando la cuenta de neutrófilos absolutos es menor de 500/mm³ y ocurre en forma casi invariable con cuenta <100/mm³. La fiebre, neutropenia e infección constituyen la limitante más importante para continuar el tratamiento antineoplásico en estos pacientes. La incidencia y severidad del proceso infeccioso está inversamente relacionadas con la duración y profundidad de la neutropenia. ⁴

Los pacientes neutropénicos no tienen una respuesta normal al daño tisular, por la deficiencia de neutrófilos circulantes que en condiciones normales migran al sitio de infección e inician la respuesta inflamatoria, por lo que en el paciente neutropénico es difícil su identificación clínicamente. ¹ Aproximadamente el 60% de los episodios febriles son causados por infecciones bacterianas, sin embargo, solo el 20% de estas tienen documentación microbiológica, el 40% restante el paciente tendrá hallazgos clínicos compatibles con infección. Los sitios más

frecuentes de infección son boca y faringe (25%), pulmón (25%), tracto gastrointestinal (15%), piel, tejido celular subcutáneo, catéteres intravasculares (15%), región perianal (10%), tracto urinario (5-10%), nariz y senos paranasales (5%), reportándose que en el 20-30% de los casos aproximadamente no se documentará ningún proceso infeccioso aparente. Las complicaciones que ponen en peligro la vida por infecciones bacterianas se reportan en un 5 a 10% de los episodios febriles en niños con cáncer. ³⁻⁹.

Se han descrito en los pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda o Linfoma factores que pueden incrementar el riesgo para desarrollar infección durante el episodio de neutropenia, por lo que en la actualidad los pacientes son clasificados de alto y bajo riesgo en relación a: 1) si la enfermedad primaria no ha remitido con el tratamiento antineoplásico, 2) edad menor de un año, 3) inicio de fiebre antes de 10 días respecto al primer día de administración de la quimioterapia, 4) no recuperación de la médula ósea, evidenciada por ausencia de monocitos, neutrófilos $< 100/\text{mm}^3$ o cuenta de plaquetas $< 75,000/\text{mm}^3$. ³

De acuerdo a estas características se han identificado cuatro grupos de riesgo en los pacientes hemato-oncológicos adultos con episodios de neutropenia y fiebre. ¹.

a) Grupo 1 (alto riesgo)

Pacientes con neutropenia profunda ($<100/\text{mm}^3$) y prolongada (>10 días); $>1000/\text{mm}^3$ leucocitos pero con $>500/\text{mm}^3$ neutrófilos absolutos; antecedente de haber recibido quimioterapia esperando neutropenia $<500/\text{mm}^3$ en las siguientes 24 a 48hrs así como aquellos que requieran tratamiento antimicrobiano vía intravenosa.

b) Grupo 2 (moderado a alto riesgo)

Pacientes con factores de comorbilidad como: hipotensión o insuficiencia renal, los que requieran estabilización inicial en medio hospitalario pero que puedan egresarse en forma temprana y completar el tratamiento antimicrobiano en forma oral.

c) Grupo 3 (moderado riesgo)

Pacientes en remisión de su neoplasia o leucemia, con tratamiento antineoplásico y características del grupo 2.

d) Grupo 4 (bajo riesgo)

Pacientes con respuesta al tratamiento antineoplásico, sin factores de comorbilidad.

Es universalmente aceptado que la fiebre es la expresión clínica más frecuente y puede ser la única manifestación de infección en el paciente neutropénico por lo que constituye un signo centinela, y es considerada una emergencia médica que requiere de una evaluación rápida e inicio empírico de antimicrobianos de amplio espectro.^{7,8} Sin embargo, lo inespecífico de éste signo como única manifestación de la presencia de infección ha obligado a evaluar otros parámetros marcadores de infección bacteriana entre los que se encuentra la proteína C reactiva (PCR) que es sintetizada por los hepatocitos y que puede ser cuantificada en suero la cual ha evidenciado ser de útil como predictor de bacteriemia y como un marcador de respuesta al tratamiento antimicrobiano.^{10,11} Se ha establecido que el valor normal de la PCR es <10mg/L y niveles superiores a 40mg/L sugieren infección bacteriana tanto en adultos como en niños inmunocompetentes con fiebre, con una sensibilidad del 100% especificidad del 77%.^{5,12,13}

En este contexto los resultados de los estudios clínicos en el paciente pediátrico hemato-oncológico con neutropenia y fiebre indican que cifras de PCR >90mg/L son de riesgo alto para la presencia de infección bacteriana invasora, con una sensibilidad de 90%, especificidad del 65%, valor predictivo positivo y negativo de 75% y 87% respectivamente.¹

En base a la información existente el tratamiento antimicrobiano empírico constituye una parte fundamental del manejo inicial del paciente neutropénico febril. El esquema utilizado se basa en la información epidemiológica local que incluye: flora patógena predominante, patrones de susceptibilidad antimicrobiana y

condiciones del hospedero (patología de base, tipo de quimioterapia, etc.), presencia o no de catéteres intravasculares a permanencia; La terapia empírica está usualmente dirigida a microorganismos gramnegativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa* ya que esta tiene una mortalidad asociada del 33 al 75%.^{3,12}

No obstante, la prevalencia de los diferentes agentes etiológicos también ha variado en los diversos decenios. La experiencia del *International Antimicrobial Therapy Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer* (IATG-EORTC) es muy clara, en los primeros estudios en los años 70 los bacilos gramnegativos eran los predominantes, con una mortalidad mayor que puede ser aún en la actualidad hasta del 40% cuando se asocia a septicemia; a mitad de los 80 estos microorganismos fueron sustituidos por grampositivos, entre los que destacan los estafilococos coagulasa negativos *S. epidermidis* principalmente y estreptococos α -hemolíticos referidos como *S. viridans*, estos últimos asociados a sepsis fulminante con una mortalidad del 6 a 30%.^{1,3,7}

Durante varios años el tratamiento antimicrobiano empírico inicial ha incluido la asociación de un betalactámico o glucopéptido y un aminoglucósido, los cuales han evidenciado ser eficaces y seguros.

En los últimos años el advenimiento de antimicrobianos de mayor espectro ha permitido el tratamiento inicial con un solo antimicrobiano. La terapia combinada vs monoterapia que incluye una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona o ceftazidima), cefalosporinas de cuarta generación (cefepime) o un carbapenémico (meropenem o imipenem), piperazilina con inhibidores de betalactamasas no han evidenciado alguna ventaja específica sobre ningún esquema antimicrobiano en particular.

En la actualidad se consideran fundamentalmente 3 esquemas antimicrobianos como tratamiento empírico del paciente neutropénico febril: a) monoterapia, b) terapia doble sin vancomicina y c) terapia doble con vancomicina.^{16,18}

La ceftazidima es la cefalosporina de tercera generación más ampliamente utilizada en el tratamiento empírico inicial, ya sea en forma de monoterapia o en combinación con un aminoglucósido, esquema que ha sido por mucho tiempo el

tratamiento empírico utilizado, considerado como el " estándar de oro" .¹⁵⁻¹⁷

Algunos autores sugieren que la terapia antimicrobiana combinada es el abordaje terapéutico inicial más efectivo en el paciente neutropénico febril.⁹ La efectividad de estos regímenes ha sido documentada por muchos estudios reportando como ventajas: actividad sinérgica bactericida contra grampositivos y gramnegativos, así como una menor inducción de resistencia bacteriana.⁹ En base a este último aspecto algunos autores señalan el uso de aminoglucósidos por periodos cortos para disminuir la aparición de resistencias a los betalactámicos.²³ La desventaja de este esquema es la pobre actividad contra estreptococos y estafilococos y la resistencia antimicrobiana fundamentalmente a los aminoglucósidos. Por otro lado, la necesidad de monitorizar niveles séricos de los aminoglucósidos cuando al manejo se agrega vancomicina, teniendo en cuenta que comparten el potencial adverso de ototoxicidad y nefrotoxicidad que sí bien son poco frecuentes, son particularmente importantes en aquellos pacientes con lesión renal u ótica previa secundaria al efecto de la quimioterapia o a su patología de base, además de que su monitorización no está disponible en todos los sitios, y su costo elevado.³³

Los esquemas con terapia doble que incluyen el uso de vancomicina están indicados en situaciones específicas como: evidencia de infección severa asociada a catéter, mucositis (especialmente la relacionada a dosis altas de citarabina, la cual predispone a bacteriemias por *S. viridans* de los cuales algunos son resistentes a penicilina),²¹ profilaxis con quinolonas (por su predisposición a infecciones por *S. viridans*), colonización por *S. pneumoniae* o *S. aureus* metilinoresistente, hipotensión o evidencia de inestabilidad vascular.^{3,20}

La monoterapia ofrece como ventaja disminución en la toxicidad, fácil administración y un menor costo al compararlo con el régimen combinado.²⁰

El manejo como monoterapia incluye fundamentalmente a dos clases de antibióticos: las cefalosporinas de tercera generación con actividad anti-pseudomonas (ceftazidima) y los carbapenems (imipenem y meropenem); las quinolonas han sido utilizadas en adultos y no se recomienda su uso en niños ya que puede predisponer el desarrollo de sepsis por *S. viridans*, especialmente cuando se asocia a bloqueadores H₂ y antiácidos. Otra limitante es la poca

actividad contra *S. aureus*, *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Enterococcus spp.*, y *Corynebacterium spp.* ^{1,20}

No obstante que la información existente si bien es limitada, señala que la monoterapia con carbapenémicos o cefalosporinas de cuarta generación son eficaces y seguros en el tratamiento empírico inicial en el paciente neutrópenico febril, no existe evidencia convincente de que la monoterapia sea más eficaz que la terapia combinada, en el manejo de estos pacientes. ²⁴

Meropenem es el primero de una nueva clase de antimicrobianos, los carbapenémicos que presentan una mayor estabilidad a la hidrólisis por la enzima dehidropeptidasa-1 (DHP-1), por lo tanto no requiere de un inhibidor de ésta como la cilastatina. Tiene una vida media de una hora, con un volumen de distribución de 21L, por lo tanto se distribuye de manera primaria en el espacio extravascular, con una adecuada penetración a órganos y tejidos, incluyendo sistema nervioso central. Se excreta tanto por filtración glomerular como por secreción tubular, el 83% de la droga se recupera en orina. Debido a su pobre fijación a proteínas, a las 8hrs las concentraciones plasmáticas son de aproximadamente 0.25mg/L, las que se encuentran por arriba de las mínimas inhibitorias para los microorganismos susceptibles, lo que permite su administración cada 8hrs. ²⁵ Al igual que otros betalactámicos, tiene una acción bactericida al interactuar con las proteínas de unión a membranas citoplasmática, es estable para la mayoría de las betalactamasas y es poco inductor de éstas. Se une a las proteínas fijadoras de penicilina PBP-2 y en *P. aeruginosa* a las PBP-2 y 3, en el caso de *S. aureus* todas las PBP muestran afinidad a excepción de la PBP-3. Tiene un espectro antimicrobiano amplio tanto para gérmenes grampositivos como *S. pneumoniae*, a diferencia de las cefalosporinas de tercera generación tiene una cobertura adecuada contra *Staphylococcus aureus* meticilinosensibles, su espectro contra los gérmenes gramnegativos incluyen *Pseudomonas sp.* y enterobacterias incluso aquellas que son resistentes a cefalosporinas de tercera generación, ofrece también cobertura para anaerobios. ^{7,26}

Se han reportado efectos adversos como flebitis, náuseas, vómito y granulocitopenia transitoria en menos del 3% de los pacientes. En un estudio

comparativo de meropenem vs ceftazidima los efectos adversos asociados a meropenem y ceftazidima fueron: exantema (5.3% vs 5.1%), diarrea (5.3% vs 4.3%), nauseas y vómito (6.2% vs 1.3%), cefalea (1.3% vs 0.4%), dolor abdominal (0.4% vs 1.3%) y vértigo (1.3% vs 0) respectivamente. ²⁷

El meropenem ha sido evaluado en ensayos clínicos controlados como monoterapia en el tratamiento empírico inicial del episodio de neutropenia y fiebre en niños, los cuales han evidenciado que es eficaz y bien tolerado, sin embargo los resultados son difíciles de evaluar debido al pequeño número de episodios incluidos en población pediátrica, lo que limita su valor predictivo. ^{2, 12, 14, 27, 30}

Tabla 1.

EFICACIA CLÍNICA DE MEROPENEM, CEFEPIME, CEFTAZIDIME Y
CEFTAZIDIME MÁS AMIKACINA

AUTOR	AÑO	ESQUEMA EVALUADO	EFICACIA (%)	<i>p</i>
<i>Vandercam, B</i> ¹²	2000	Meropenem vs Ceftazidima	48 38	0.39
<i>Agaoglu, L</i> ²	2001	Cefepime + Netilmicina vs Ceftazidima + Amikacina vs Meropenem	78.5 79.3 73.3	> 0.05
<i>Düzova, A</i> ³⁰	2001	Meropenem vs Piperacilina + Amikacina	76.6 64.6	0.25
<i>Fleischhack, G</i> ²⁷	2001	Meropenem vs Ceftazidima	55.8 40.0	0.003
<i>Chuang, Y</i> ¹⁴	2002	Ceftazidima vs Cefepime	71 69	0.95

JUSTIFICACIÓN

Los betalactámicos asociados con un aminoglucósido han sido ampliamente utilizados en el tratamiento empírico inicial del episodio de neutropenia y fiebre en el paciente hemato-oncológico, sin embargo, la aparición creciente de cepas resistentes fundamentalmente a los aminoglucósidos (que en el Instituto Nacional de Pediatría son hasta del 70%), aunado a los efectos adversos bien conocidos de estos y a la disponibilidad de antibióticos con mayor espectro antimicrobiano que puede ser utilizado como monoterapia, y dado que la información en población pediátrica es limitada, consideramos que es fundamental evaluar y comparar la eficacia y seguridad de estos dos esquemas antimicrobianos, lo que contribuiría a un mejor conocimiento y la probabilidad de estandarizar el tratamiento empírico inicial en el paciente neutropénico febril en esta población estudiada.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Evaluar la eficacia y seguridad del meropenem en comparación con ceftazidima más amikacina en el tratamiento empírico del paciente pediátrico neutropénico febril.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Evaluar la defervescencia de la fiebre con meropenem respecto a ceftazidima más amikacina.
2. Evaluar los días de internamiento en los pacientes neutropénicos febriles tratados con meropenem en comparación con aquellos tratados con ceftazidima más amikacina
3. Evaluar la eficacia bacteriológica de meropenem en comparación con ceftazidima más amikacina en el tratamiento de las infecciones documentadas microbiologicamente.
4. Evaluar la seguridad del uso meropenem en comparación con ceftazidima más amikacina en el paciente neutropénico febril.

HIPOTESIS

H₀ El Meropenem es tan eficaz como ceftazidima más amikacina en el tratamiento empírico inicial del paciente neutropénico febril.

H₀ El tiempo de esterilización bacteriológica en el niño neutropénico febril tratados con meropenem es igual que en el grupo tratado con ceftazidima más amikacina.

H₀ La duración de hospitalización en el niño neutropénico febril tratado con Meropenem es igual en comparación con el grupo tratado con ceftazidima más amikacina.

H₀ La seguridad del esquema antimicrobiano con meropenem es similar al del ceftazidima más amikacina.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO: Ensayo clínico controlado, prospectivo, abierto, aleatorizado, de brazos paralelos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico hemato-oncológico.
2. Pacientes clasificados de alto riesgo por el Hematólogo u Oncólogo Pediátra.
3. Diagnostico y seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría.
4. Ambos géneros.
5. Edad entre 1 y 18 años.
6. Diagnóstico de neutropenia y fiebre con o sin foco infeccioso.
7. Consentimiento informado por escrito y firmado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Clasificado como fuera de tratamiento hemato-oncológico.
2. Tratamiento antimicrobiano en las últimas 72 hrs.
3. Tratamiento con alguno de los antibióticos del estudio (Meropenem, Ceftazidima o Amikacina) un mes previo al ingreso.
4. Pacientes con enfermedad grave con pocas probabilidades de sobrevivir en las siguientes 48hrs.
5. Insuficiencia hepática y /o renal
6. Antecedente de reacción alérgica a cualquiera de los antibióticos utilizados en el estudio.
7. Uso de profilaxia antimicrobiana.
8. Mucositis grado IV
9. Presencia de celulitis

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes que durante el tratamiento presenten reacción alérgica en la que haya necesidad de suspender el tratamiento antimicrobiano.
2. Pacientes que no acudan a seguimiento.
3. Pacientes cuyos padres decidan en forma voluntaria retirarlo del estudio.

4. Pacientes cuyos cultivos al ingreso evidencien un microorganismo resistente al esquema antimicrobiano utilizado.

DEFINICIONES OPERACIONALES

FIEBRE: Temperatura oral mayor a 38.3°C en una ocasión o temperatura mayor a 38°C por más de una hora.

FIEBRE PERSISTENTE:

Aquella temperatura igual o mayor a 38°C que persiste por 7 o más días sin documentación clínica o microbiológica de proceso infeccioso, deterioro clínico o empeoramiento de los exámenes de laboratorio.

NEUTROPENIA: Cuenta de neutrófilos absolutos $<500/\text{mm}^3$ o cuenta de $1000/\text{mm}^3$ con disminución anticipada por efectos de la quimioterapia a $<500/\text{mm}^3$ en las siguientes 24 a 48hrs.

FOCO INFECCIOSO DOCUMENTADO CLÍNICAMENTE: Datos clínicos compatibles con otitis media aguda (otalgia, hipoacusia, a la exploración de oído abombamiento de la membrana timpánica o retracción e hiperemia, opacidad, disminución o ausencia en la movilidad de la membrana timpánica), celulitis (hiperemia de piel acompañada de dolor y/o aumento de la temperatura local), diarrea (3 o mas evacuaciones líquidas o disminuidas de consistencia en 24hrs) neumonía (cualquier dato de dificultad respiratoria y/o datos clínicos de hipoventilación, estertores broncoalveolares, desaturación, con una radiografía de tórax que muestre infiltrado broncoalveolar, intersticial u opacidad), Infección de vías urinarias (urocultivo con 100,000 UFC/mL de cualquier microorganismo).

MUCOSITIS GRADO IV: Caracterizada por edema, sangrado, ulceración y formación de pseudomembranas, puede ser dolorosa e incapacitante.

EPISODIO DOCUMENTADO MICROBIOLOGICAMENTE: Aislamiento de algún microorganismo en sangre o cualquier otro sitio estéril.

EFICACIA CLINICA: Se consideró tiempo de remisión de la fiebre y datos clínicos de infección, más datos de recuperación hematológica evidenciado por monocitos >10%, incremento de los neutrófilos absolutos y plaquetas.

FALLA CLINICA: Persistencia de la fiebre después de 5º día de tratamiento antimicrobiano o aparición de datos de respuesta inflamatoria sistémica como taquicardia taquipnea, hipotensión, disminución de la uresis, después de las primeras 24hrs de iniciado el manejo antimicrobiano o no mejoría o progresión del proceso infeccioso agregado después del tercer día de tratamiento antimicrobiano.

EFICACIA BACTERIOLÓGICA: Negativización de los cultivos a las 72hrs de iniciado el manejo antimicrobiano.

FALLA BACTERIOLÓGICA: Persistencia de los cultivos positivos después del tercer día de tratamiento antimicrobiano.

SEGURIDAD: Se evaluaron pruebas de función renal y hepática: Se considero lesión renal a un incremento de las cifras de creatinina sérica de 0.5 o más en relación a los valores iniciales y alteración hepática a cualquier incremento en las cifras de enzimas hepáticas, de control en relación a las cifras basales.

METODOS

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión previo consentimiento informado y firmado se aleatorizaron a cualquiera de los dos grupos de tratamiento Grupo 1 : Ceftazidima más Amikacina y Grupo 2: Meropenem. En el momento de la asignación se abrió un sobre en forma secuencial, generado en programas que incluyeron un procedimiento estándar en computadora, que generó números aleatorios; el Grupo 1 recibió Ceftazidima a dosis de 50mg/k cada 8hrs por vía intravenosa y Amikacina a 15mg/k cada 24hrs por vía intravenosa administrados en las soluciones parenterales indicadas para cada paciente según el caso, con una dilución final de 20mL para pasar en 30 minutos en forma separada, y el Grupo 2 recibió Meropenem a dosis de 20mg/k cada 8hrs con una dilución final de 5mL de solución fisiológica o solución glucosada al 5% para infundir vía intravenosa por 5 minutos. La duración del tratamiento antimicrobiano fue evaluada a discreción del médico tratante, en relación a la severidad de la infección tomando en cuenta, remisión de la fiebre durante 24hrs a 48hrs, remisión del proceso infeccioso y negativización del cultivo. A todos los pacientes se les realizó examen físico completo por uno de los investigadores, especificando peso, talla, tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura en °C, presencia o no de catéteres a permanencia , se anotó la etapa del padecimiento hemato-oncológico, tipo de quimioterapia y fecha de la última administración. Se tomó a su ingreso biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), hemocultivo (dos de sitios diferentes por venopunción), urocultivo y cultivos de otros sitios dependiendo cada caso en particular y radiografía de tórax en caso de probable proceso infeccioso a nivel pulmonar. Para evaluar seguridad se cuantificó la creatinina sérica mg/dL, bilirrubina total mg/dL, albúmina sérica g/dL, fosfatasa alcalina UI, aminotransferasa (AST) UI/L, alaninoaminotransferasa (ALT) UI/L previo al inicio del tratamiento antimicrobiano, al tercer día de tratamiento y al finalizar el mismo en caso de encontrar alguna anomalía el examen se repitió semanalmente hasta su normalización.

En los pacientes en los que se modificó el esquema antimicrobiano se tomó previamente hemocultivo, urocultivo y otros cultivos dependiendo de cada caso en particular y radiografía de tórax.

Los pacientes se clasificaron en base a la exploración clínica y hallazgos bacteriológicos en:

- 1) Neutropenia y fiebre sin foco infeccioso evidente
- 2) Neutropenia y fiebre con foco infeccioso documentado clínicamente
- 3) Neutropenia y fiebre con documentación microbiológica

La evaluación clínica se realizó a las 72hrs y al finalizar el tratamiento antimicrobiano, anotando la temperatura máxima diaria, evaluando su estado general y la evolución clínica del proceso infeccioso identificado y/o por estudios de gabinete; se evaluó sobreinfección o recaída a los 30 días posteriores a su egreso. Se especificó la administración de derivados sanguíneos (concentrado globular, plaquetas, plasma, etc.) y administración de factor estimulante de colonias de granulocitos. Se tomó biometría hemática y proteína C reactiva de control a las 72hrs así como al final del tratamiento incluyendo pruebas de función hepática y química sanguínea. En todos los casos en los que los hemocultivos y/ o cultivos de cualquier otro sitio que fueron positivos se repitieron a las 72hrs, para confirmar negativización de los mismos. El aislamiento microbiológico se realizó de acuerdo a las técnicas estándar para su identificación. Se realizaron pruebas de sensibilidad por sistemas automatizados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- 1.- Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión promedio, mediana, desviación estándar y límites mínimos y máximos, de acuerdo a si las variables presentaban o no una distribución Gaussiana, para lo cual se calcularon sesgo, kurtosis y prueba de *Kolmogorov-Smirnov*. Para la descripción de las variables categóricas se utilizaron frecuencias absolutas o relativas.
- 2.- Para comparar variables entre ambos grupos se emplearon las pruebas *t* de student o *U de Mann-Whitney* para variables cuantitativas y *Chi* cuadrada o prueba exacta de Fisher para variables cualitativas.
- 3.- Un valor de $p \leq$ de 0.05 se consideró significativo.
- 4.- El cálculo estadístico se realizó con el Paquete SPSS versión 11

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estimaron 64 episodios de neutropenia y fiebre por brazo de tratamiento, a fin de contar con un poder suficiente para determinar si los tratamientos son equivalentes en términos de eficacia con un error alfa de 0.05 y un error beta de 0.20, asumiendo de acuerdo en estudios publicados, que la tasa de éxito de la terapia con meropenem es del 55% y con ceftazidima más amikacina es del 40%.

Los esquemas de tratamiento se considerarán equivalentes si la diferencia absoluta entre proporciones para eficacia no excede el 15%

IMPLICACIONES ÉTICAS

Ceftazidima más amikacina y Meropenem son antimicrobianos ampliamente utilizados en el tratamiento de los episodios neutropénicos febriles en el paciente pediátrico hemato-oncológico.

RESULTADOS

Durante el periodo de Enero de 1999 a Diciembre del 2000 ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría 193 pacientes con diagnóstico hemato-oncológico de base que cursaron con neutropenia y fiebre, de los cuales 64 cumplieron los criterios de inclusión y fueron incluidos en el análisis. Treinta pacientes se aleatorizaron al Grupo 1 (ceftazidima más amikacina) y 34 pacientes al Grupo 2 (meropenem). Tres de los pacientes tratados con ceftazidima más amikacina fueron eliminados debido a que el aislamiento inicial mostró *C. parapsilosis*, *Pseudomonas aeruginosa* resistente *in vitro* a ceftazidima y *S. aureus* por lo que en el grupo 1 fueron incluidos solo 27 pacientes para el análisis. Si bien se encontró un mayor número de pacientes masculinos en el grupo 1 con una diferencia estadísticamente significativa (56 vs. 44%) no se encontró una diferencia significativa en relación a su distribución global por género. Asimismo tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en relación a: patología de base, uso de catéter a permanencia, la mediana de edad fue de 6 años (límites de 13 meses a 16 años). El diagnóstico más frecuente fue el de patología hematológica en 40 pacientes (65%), de los cuales 32 pacientes (80%) correspondieron a Leucemia linfoblástica aguda y sólo 8 (20%) a Leucemias mieloides agudas; otros diagnósticos incluyeron: linfoma en 3 casos (5%); y tumores sólidos en 18 pacientes (30%) sin diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento.

Tabla No. 2

Cuarenta y siete pacientes (77%) presentaron fiebre de origen no determinado, 14 niños (23%), tuvieron evidencia clínica de foco infeccioso siendo los más frecuentes las infecciones de vías respiratorias en 7 casos (50%) y gastroenteritis en 5 casos (36%). Tabla No. 3

Se documentó la presencia de *Escherichia coli* en hemocultivo en 2 pacientes (7.4%) del Grupo 1 en contraste con ningún aislamiento en el Grupo 2. La

biometría hemática basal mostró en 44 pacientes (72%) neutropenia severa ($<100/\text{mm}^3$ neutrófilos absolutos), 13 pacientes (21%) tenían entre 100 y $500/\text{mm}^3$ neutrófilos absolutos y solo en 4 casos (6%) la cuenta de neutrófilos absolutos fue superior a $500/\text{mm}^3$. La proteína C reactiva se encontró por arriba de 90mg/L en 33 pacientes (54%) y por debajo de 40mg/L en 17 casos (28%), sin diferencia significativa entre ambos grupos. Tabla No. 4

No obstante, que se observó una tendencia a un menor número de días de duración de la fiebre en los niños tratados con meropenem en relación al grupo control (3.5 ± 3.5 días en el grupo 1 y 2.5 ± 2.2 días en el grupo 2; $p=0.72$) esta diferencia no fue estadísticamente significativa, con un poder del 37% a una cola por lo que se requerirían 104 pacientes por brazo de tratamiento para una α de .05 y una β del 80%.

Cuando se analizó la duración de la fiebre en relación a la proteína C reactiva $< 90\text{mg/L}$ vs $>90\text{mg/L}$ encontramos una duración significativamente menor con una media de $2.11\text{DS} \pm 12.32$ vs $3.73\text{DS} \pm 3.3$ días; $p=0.017$ con un poder del 74%.

En ocho pacientes (13%) la duración de la fiebre fue mayor de 7 días, de éstos, 5 se trataron con ceftazidima + amikacina y 3 con meropenem.

La duración del tratamiento fue igual en ambos grupos con una media de 7 días. En dos pacientes del grupo 2 (6%) se agregaron los días 10 y 12 respectivamente al manejo antimicrobiano, tratamiento antimicótico empírico por hipotermia persistente sin documentación microbiológica, en contraste con el grupo 1 en el que en 4 pacientes (15%) fue necesario agregar dicloxacilina, al tratamiento antimicrobiano por infección agregada en úlcera por decúbito, clindamicina por desarrollo de celulitis, en otros dos casos (7.4%) se modificó el esquema a meropenem y ciprofloxacina por fiebre persistente y deterioro clínico o persistencia de neutropenia, sin documentación microbiológica. Diecisiete pacientes (28%) recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos. Tabla No. 5

No se encontró evidencia de alteración de los niveles de creatinina, transaminasas, bilirrubinas ó albúmina que evidenciaran toxicidad renal o hepática relacionada al tratamiento.

TABLA 1
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

POBLACIÓN	GRUPO 1 CEFTAZIDIMA/ AMIKACINA 27 PACIENTES		GRUPO 2 MEROPENEM 34 PACIENTES		P
	No.	%	No.	%	
GENERO					
MASCULINO	10	37	24	70	0.011
FEMENINO	17	63	10	30	
EDAD (años) *	6.4 + 3.6		7.3 + 4		0.407
LEUCEMIAS	20	74	20	59	0.461
LINFOMAS	1	3.7	2	6	
TUMOR SÓLIDO	6	22.3	12	35	
CATETER A PERMANENCIA	16	60	22	65	0.791
INICIO DE NEUTROPENIA §	9.3+4		12+13		0.301
F.O.D.	23	85	24	70	0.228
INFECCION CLINICA	4	15	10	30	
INFECCION MICROBIOLÓGICA**	2	7.4			
HEMOGLOBINA * (g/dL)	7.9+2.1		9.6+2.2		0.484
LEUCOCITOS* (mm ³)	1105+902		1917+2073		0.046
NEUTROFILOS* (mm ³)	0(0-429)		0(0-819)		0.11
PLAQUETAS* (mm ³)	93,592+125,262		145,764+155,186		0.318
PCR * (mg/L)	135+112		111+89		0.103

* $\bar{x} \pm DS$

F.O.D. (Fiebre de origen desconocido)

§ Inicio de la neutropenia respecto a la fecha de administración de la quimioterapia.

** Aislamiento microbiológico en hemocultivo

Tabla No. 2
PATOLOGÍA DE BASE AL INGRESO

DIAGNÓSTICO	GRUPO 1		GRUPO 2	
	CEFTAZIDIME/AMIKACINA		MEROPENEM	
	27 PACIENTES		34 PACIENTES	
	No.	%	No.	%
LEUCEMIAS	20	74	20	59
Linfoblástica aguda	15	56	17	50
Mieloide Aguda	5	8.5	3	9
LINFOMAS	1	3.7	2	6
L. de Burkitt	1	3.7	1	3
L. B cel. Grandes			1	3
TUMOR SOLIDO	6	22	12	35
Ectomesenquimoma			1	3
Hepatoblastoma			1	3
Histiocitosis			1	3
Meduloblastoma	2	7.5		
Neuroblastoma	1	4		
Rabdomiosarcoma			2	6
Sarcoma swing	1	4		
Sarcoma Hepático	1	4		
Tumor				
neuroectodérmico			1	3
Tumor Rabdoide			1	3
T. Triton de sacro			1	3
Tumor Willms			1	3
Osteosarcoma	1	4	2	6

Tabla No. 3
 PACIENTES CON FOCO INFECCIOSO IDENTIFICADO
 CLINICAMENTE

DIAGNÓSTICO	GRUPO 1		GRUPO 2		<i>P</i>
	CEFTAZIDIME/AMIKACINA		MEROPENEM		
	27 PACIENTES		34 PACIENTES		
	No	%	No	%	
FOCO INFECCIOSO	4	15	10	30	0.228
RINOFARINGITIS	1	3.7	3	9	
OTITIS MEDIA AGUDA	1	3.7	1	3	
PIODERMITIS			1	3	
DIARREA AGUDA			5	15	
CELULITIS	1	3.7			
NEUMONIA	1	3.7			
SIN FOCO INFECCIOSO	23	85	24	70	

Tabla No. 4

VALORES DE PROTEINA C REACTIVA AL INGRESO

VALOR PCR mg/L	GRUPO 1 CEFTAZIDIM/ AMIKACINA 27 PACIENTE		GRUPO 2 MEROPENEM 34 PACIENTES		<i>P</i>
	No	%	No	%	
<u>≤</u> 40	5	18	5	15	0.537
<u>≥</u> 40-90	6	22	12	35	
<u>≥</u> 90	16	59	17	50	

Tabla No. 5
EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES

POBLACIÓN	GRUPO 1		GRUPO 2		P
	CEFTAZIDIMÁ/ AMIKACINA		MEROPENEM		
	27 PACIENTES		34 PACIENTES		
	No.	%	No.	%	
DURACIÓN DE LA FIEBRE & G-CSF*&	3.5+3.5		2.5+2.2		0.072
DURACIÓN DEL TRATAMIENTO %	7.5+4		7.5+3		0.946
TRATAMIENTO MODIFICADO:	4	15	0		
ULCERA DECUBITO	1	3.7			
CELULITIS MTD	1	3.7			
FIEBRE > 5 DIAS	2	7.5			
FIEBRE PERSISTENTE	5		3		

*G-CSF (Factor estimulante de colonia de granulocitos)

& X + DS (Media y desviación estándar)

DISCUSIÓN

En los últimos años los esquemas antimicrobianos han incluido el uso de monoterapia con antibióticos betalactámico, generalmente una cefalosporina de tercera generación, o carbapenémicos o estos en forma combinada asociados a un aminoglucósido.

En este estudio, la evaluación del tratamiento con monoterapia con meropenem *versus* terapia combinada con ceftazidima más amikacina en el tratamiento del episodio de neutropenia y fiebre en el paciente pediátrico, mostró una eficacia superior a la documentada en la literatura con estos esquemas, en los que se señala un amplio margen de eficacia que oscila entre 48% y 82% para meropenem y de 38% a 66% para ceftazidima sola o como terapia combinada, con una tendencia aunque no estadísticamente significativa a un mayor éxito terapéutico en el grupo de meropenem en relación con el grupo tratado con ceftazidima más amikacina, (100% *vs* 84%). Estas diferencias se han considerado en parte debidas a un espectro antimicrobiano más amplio del meropenem, es importante mencionar que 2 pacientes del grupo 1 fueron eliminados por mala evolución clínica y cultivos al ingreso con microorganismos resistentes o que cuyo espectro antimicrobiano no era cubierto por este esquema antimicrobiano, lo que indica la necesidad de individualizar las características de los pacientes y la prevalencia local de resistencias de acuerdo a los estándares de tratamiento empírico utilizado.

Otro aspecto fundamental que puede contribuir a las diferencias en eficacia antes mencionadas incluye variaciones entre la población estudiada como edad (adultos, niños o ambos), enfermedad de base (diagnóstico hematológico, tumores sólidos o ambos), estadio de la enfermedad (reciente diagnóstico, remisión o recaída), tipo de quimioterapia (mielotóxica, mieloablativa), diferencias en la variable de desenlace considerada como medida de impacto de éxito terapéutico etc, lo que pone en manifiesto de alguna manera la dificultad para la extrapolabilidad de los resultados en los diferentes estudios.

En este ensayo clínico, si bien en el 77% de los pacientes se documentó foco infeccioso, este fue localizado a vías respiratorias superiores o digestivas con documentación microbiológica solo en el 8% de los casos, dos de los pacientes con aislamiento de *E. coli* en hemocultivo fueron asignados al grupo de ceftazidima más amikacina con evolución clínica y microbiológica satisfactoria.

El bajo aislamiento microbiológico contrasta con lo reportado en la literatura en donde la documentación microbiológica oscila entre el 20 y 40%, sin tener una explicación al respecto ya que uno de los criterios de exclusión en este estudio fue el uso previo de antimicrobianos, lo cual está bien documentado que disminuye la probabilidad de aislamiento microbiológico.

En este estudio la duración de la fiebre si bien mostró una tendencia a ser menor en el grupo tratado con meropenem esta diferencia no fue significativa con un poder muy bajo, lo cual pudiera estar en relación al pequeño tamaño de la muestra.

El análisis de los valores de la proteína C reactiva con un nivel de corte de 90mg/L o más, lo cual se ha reportado en la literatura asociado a la presencia de bacteriemia oculta, en este estudio aquellos pacientes con niveles de PCR inferiores a estas cifras, mostraron una duración de la fiebre significativamente menor (2.11 ± 2.132 vs 3.73 ± 3.3 días, $p=0.17$) con curación clínica en todos los casos.

Este aspecto tiene particular relevancia ya que en el momento actual una decisión importante en el uso de antimicrobianos en el paciente neutropénico febril, es identificar aquellos que pueden ser candidatos a un egreso temprano o inclusive tratados en forma ambulatoria y la PCR es uno de los parámetros a considerar.

La presencia al ingreso de otros covariados como temperatura mayor de 39°C, plaquetas $<10-50$ 000/mL, cuenta de monocitos <100 /mL también considerados como factores pronóstico, en este estudio no tuvieron un impacto significativo en el análisis multivariado en relación a la duración de la fiebre o estancia hospitalaria.

En este grupo de estudio uno de los criterios de exclusión fue la presencia en la evaluación inicial, de covariados como choque, disfunción hepática o renal, sangrado de difícil control, alteraciones neurológicas uso profiláctico de quinolonas

o infección asociada a catéter de permanencia, cuya presencia son considerados como de alto riesgo.

Tanto el meropenem como la ceftazidima fueron seguros y bien tolerados.

En dos pacientes del grupo de meropenem se agregó al manejo tratamiento empírico antimicótico por persistencia de la fiebre, sin documentación microbiológica, es importante tener en cuenta que el uso de antimicrobianos de amplio espectro puede favorecer sobreinfección por hongos.

No se documentó toxicidad asociada a meropenem evidenciada por alteración en las pruebas de función renal y hepáticas.

En la actualidad no existe evidencia contundente de que la monoterapia como tratamiento empírico inicial sea el tratamiento de referencia en el paciente neutropénico febril, no obstante la información existente señala que en términos de supervivencia del paciente neutropénico febril, no existe diferencia significativa entre monoterapia vs terapia combinada.

En este estudio tanto la monoterapia con meropenem como la terapia combinada con ceftazidima amikacina evidenciaron ser eficaces y seguros, lo que sugiere que estos dos esquemas de tratamiento representan una opción útil y segura en el tratamiento empírico inicial del episodio de neutropenia y fiebre en el paciente pediátrico hemato-oncológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haslam David B. Managing the child fever and neutropenia in an era of increasing microbial resistance. *J Pediatr* 2002; 140: 5-7.
2. Blumer JL. Carbapenems in pediatrics. *Scand J Infect Dis* 1995; 96 Suppl 1: 34.
3. Giamarellou H and Antoniadou A. Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 2: 457-80.
4. Santolaya ME, Villarreal M, Avedaño LF, Cofre J. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 92-7.
5. Santolaya ME, Cofré J and Beresi V. C-reactive protein: a valuable aid for the management of febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 589-95.
6. Hughes TW, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD. et. al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161: 381-96.
7. Viscoli Claudio and Castagnola elio. Treatment of febrile neutropenia: what is new?. *Curr Opin Infect Dis* 2002; 15: 377-82.
8. Peltola H and Jaakkola M. C-reactive protein in early detection of bacteremic versus viral infections in immunocompetent and compromised children. *J Pediatr* 1988; 113: 641-6.
9. Arber C, Passweg JR, Fluckiger U, Pless M, Gregor M, Tichelli A. et. al. C-reactive protein and fever in neutropenic patients. *Scand J Infect Dis* 2000; 32: 515-20.
10. Peltola H and Holmberg C. Rapidity of C- reactive protein in detecting potential septicemia. *Pediatr Infect Dis J* 1983; 2: 374-6.
11. Hanson LO, Lindquist L. C-reactive protein: its role in the diagnosis and follow up of infectious diseases. *Curr Opin Infect Dis* 1997; 10: 196-201

12. Katz JA, Mustafa MM, Bash RO, Cash JV, Buchanan GR. Value of C-reactive protein determination in the initial diagnostic evaluation of the febrile, neutropenic child with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 708-12.
13. Vandecam B. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenic children with malignancy in Turkey. *Ann Hematol* 2000; 79: 152-7.
14. DePaw BE, Muytens H, Williams KJ and Bothof T. Randomized study of ceftazidime *versus* gentamycin plus cefotaxime or injections in severe granulocytoc patients. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 Suppl A: 93-9.
15. Drusano LG and Hutchison M. The pharmacokinetics of meropenem. *Scand J Infect Dis* 1995; 96 Suppl 1: 11-6.
16. EORTC-International antimicrobial therapy project group. Three antibiotic regimens in the treatment of infection in febrile granulocytopenic patients with cancer. *J Infect Dis* 1978; 137: 14-29.
17. Fainstein V, Bodey GP, Elting L, Bolivar R, Keating MJ, McCredie KB. et al. Randomised study of ceftazidime compared to tobramycin for the treatment of infections in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1983; 12 Suppl A: 101-10.
18. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T. et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730-51.
19. Patrick CC and Shenep JL. Outpatient management of the febrile neutropenic child with cancer. *Adv Pediatr Infect Dis* 1999; 14: 29-47.
20. Tunkel AE and Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1524-9.
21. Moellering RC, Eliopoulos GM, Sentochnik DE. The carbapenems: new broad spectrum beta-lactam antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24 Suppl A: 1-7.
22. Agaoglu L. Cost-effectiveness of cefepime + netilmicin or ceftazidime + amikacina or meropenem monotherapy in febrile neutropenic children with malignancy in Turkei. *J Chemother* 2001; 13:281-7.

23. Viscoli Claudio. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 Suppl D: 65-80.
24. Klastersky J, Glauser MP, Schimpff SC, Zinner SH and Gaya H. Prospective randomized comparison of three antibiotic regimens in neutropenic for the empirical therapy of suspected bacteremic infection in febrile granulocytopenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986; 29: 263-70.
25. Favero A, Bucaneve G and Menichetti F. Empiric monotherapy in neutropenia: a realistic goal?. *Scand J Infect Dis* 1995; 96 Suppl 1: 34-7.
26. Fleischhack G, Hartmann C, Simon A, Wulff B, Havers W, Marklein G. et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy in febrile neutropenia of paediatric patients with cancer. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 841-53.
27. Feld R, DePaw B, Berman S, Keating A and Ho W. meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3690-8.
28. Ramphal Reuben. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative?. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 508-14.
29. Düzova A. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with piperacillin plus amikacin as empiric therapy for neutropenic fever in children with lymphoma and solid tumors. *Turk J Pediatr* 2001; 43: 105-9.
30. Chuang YY, Hung IJ, Yang CP, Jaing TH, Lin TY and Chuang YC. Cefepime versus ceftazidime as empiric monotherapy for fever and neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 203-9.
31. Santolaya ME, Becker AB, O' Ryan EM, Paya E, Pilorget J, Salgado C. et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3415-21.
32. Malik IA, Khan WA, Aziz Z. Feasibility of outpatients management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98:224-31.

33. Rybak JM, Abate JB, Jang L, Ruffing JM, Lerner AS and Drusano LG. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:1549-55.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO A LOS PADRES

FECHA: _____ FILIACIÓN: _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

DOMICILIO DEL PACIENTE: _____

TELEFONO: _____

YO _____ HE SIDO INFORMADO QUE SE ESTA LLEVANDO A CABO EN ESTE HOSPITAL UN ESTUDIO EN PACIENTES CON NEUTROPENIA Y FIEBRE, SUPERVISADO POR EL PERSONAL MÉDICO ESPECIALIZADO EN LA ENFERMEDAD QUE PADECE MI HIJO, EL CUAL EN ESTE MOMENTO CUMPLE LOS CRITERIOS PARA INGRESAR AL ESTUDIO, QUE SE REALIZARÁ EN EL SERVICIO DE INFECTOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

DICHO ESTUDIO CONSISTE EN LA ADMINISTRACIÓN DE ANTIBIÓTICOS ADECUADOS PARA LA ENFERMEDAD PROBABLEMENTE INFECCIOSA Y SERÁN ADMINISTRADOS POR UN TIEMPO MINIMO DE 3 DÍAS. MI HIJO PUEDE RECIBIR ALGUNO DE LOS SIGUIENTES ANTIBIÓTICOS: CEFTAZIDIME MÁS AMIKACINA O MEROPENEM.

TAMBIEN SE ME HA INFORMADO QUE LA ENFERMEDAD DE MI HIJO ES GRAVE Y PUEDE TENER COMPLICACIONES PROPIAS DEL PADECIMIENTO POR LO QUE PUEDE SER NECESARIO QUE SE LE PRACTIQUEN PROCEDIMIENTOS COMO: EXAMENES DE SANGRE, CULTIVOS, PUNCIÓN LUMBAR, ESTUDIOS RADIOLÓGICOS, SONOGRAFÍA, TOMOGRAFÍA.

ESTOY ENTERADO QUE LA PARTICIPACIÓN DE MI HIJO ES VOLUNTARIA Y EN CUALQUIER MOMENTO PUEDO DECIDIR RETIRARLO DEL ESTUDIO O NO INGRESARLO, ADEMÁS DE QUE SERÉ INFORMADO DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS QUE SE LE PRACTIQUEN Y QUE EN NINGÚN MOMENTO SE AFECTARÁ SU INTEGRIDAD MORAL, FÍSICA O SOCIAL.

NOMBRE Y FIRMA DEL PADRE, MADRE O TUTOR

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

