



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD
SOCIAL AL SERVICIO DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CMN "20 DE NOVIEMBRE"

SERVICIO DE HEMATOLOGIA

"COMPARACION ENTRE DOS ESQUEMAS ANTIMICROBIANOS
USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA FEBRIL
EN PACIENTES SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA"

T E S I S

QUE PARA RECIBIR EL TITULO DE:
HEMATOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A

DR. JUAN MANUEL DORANTES LOYA

ASESOR: DR. MAURICIO GONZALEZ AVANTE



MEXICO, D. F.

2006



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.

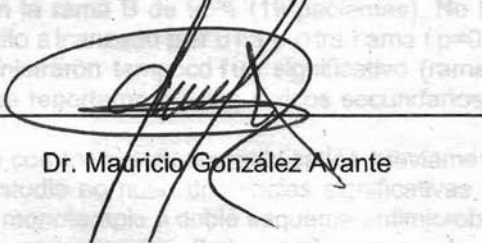
RESUMEN

Introducción. La ausencia de fiebre y neutropenia en el paciente que ha sido tratado con quimioterapia intensiva es un importante problema de salud, ya que eleva la muerte de 10-20% de quienes la presentan; este estudio trata de determinar la eficacia y seguridad de los antibióticos usados como opción en los pacientes pediátricos con neutropenia febril, monocitopenia o combinación de ambas.

HOJA DE FIRMAS

Objetivos. Se estudiaron 107 pacientes del servicio de Hematología, con edades entre 1-15 años, los cuales se asignaron de manera aleatoria a la rama de Ceftazidima/Amikacina y a la rama de Imipenem. No hubo diferencias estadísticas entre el éxito al eliminar la fiebre (rama A: 90.4% y el tiempo en el cual se eliminó la fiebre (rama A: 11.5 días y rama B: 12.8 días). No se reportaron efectos secundarios al uso de estos antibióticos.

ASESOR DE LA TESIS



Dr. Mauricio González Avante

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio se recomienda el uso de estos antibióticos usando modalidad de doble terapia. Tanto la monocitopenia (imipenem) como al dolor esquelético (Ceftazidima/Amikacina) son raros y sugiere para tratar y la fiebre febril en el paciente con neutropenia.

PROFESOR TITULAR

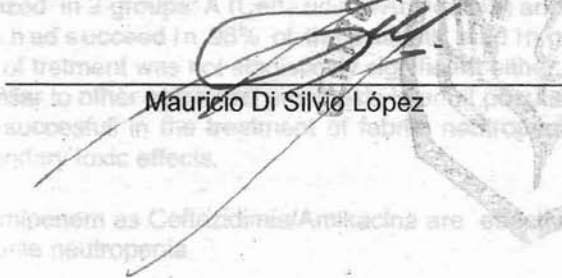


Dr. José de Diego Flores Chapa

ACT.

neutropenia is an important health issue in patients who has undergone for chemotherapy, because of its high mortality rate (10-20%). This study is about to determine the efficacy and safety of 2 antibiotic treatments. We studied 107 patients between 1-15 years old, the study was randomized in 2 groups: A (Ceftazidima/Amikacina) and B (Imipenem). We had success in eliminating the fever in both groups. The time of treatment was shorter in group A (11.5 days and group B: 12.8 days). No side effects were reported with the use of these antibiotics.

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA



Mauricio Di Silvio López

Conclusion. Imipenem as Ceftazidima/Amikacina are effective and secure in the treatment of febrile neutropenia.



INDICE

RESUMEN
ABSTRACT
INTRODUCCIÓN
MATERIAL Y MÉTODOS
OBJETIVOS
TIPO DE INVESTIGACIÓN
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO
DEFINICIÓN DE EVENTOS
CRITERIOS DE INCLUSION
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
ANÁLISIS DE DATOS
RESULTADOS
TABLAS
DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
BIBLIOGRAFIA

RESUMEN

Introducción. La presencia de fiebre y neutropenia en el paciente que ha sido sometido a quimioterapia intensiva es un importante problema de salud, ya que conlleva la muerte del 10-20% de quienes la presentan; este estudio trata de determinar la eficacia y seguridad de 2 esquemas de antibióticos usados como primera opción en los pacientes pediátricos con neutropenia febril, monoterapia contra combinación de antibióticos.

Resultados. Se estudiaron 107 pacientes del servicio de Hematología, con edades de entre 1-15 años, los cuales se asignaron de manera aleatoria a la rama A (Ceftazidima/Amikacina) y rama B (Imipenem). Se obtuvo éxito en la rama A de 98% (85 pacientes), y en la rama B de 95% (19 pacientes). No hubo diferencias significativas entre el éxito alcanzado por una y otra rama ($p=0.48$) y el tiempo durante el cual se administraron tampoco fue significativo (rama A: 11.5 días y rama B: 12.8 días). No se reportaron efectos tóxicos secundarios al uso de estos medicamentos.

Discusión. De acuerdo con los resultados publicados previamente en población adulta, en el presente estudio no hubo diferencias significativas para la curación de los pacientes usando monoterapia o doble esquema antimicrobiano.

Conclusión. Tanto la monoterapia (Imipenem) como el doble esquema antimicrobiano (Ceftazidima/Amikacina) son efectivos y seguros para tratar a la neutropenia febril en el paciente pediátrico de nuestro medio.

ABSTRACT

Febrile neutropenia is an important health issue in patients who has undergo for intensive chemotherapy, because of its high mortality rate (10-20%)

The present studio is about to determinate the security and effiencie of 2 antibacterial treatments.

We studied 107 patients between 1-15 years old from the department Pediatric Hematology of this Institute.

They were randomized in 2 groups: A (Ceftazidima/Amikacina) and B (Imipenem). In the group A we had succeed in 98% of the patients, and in group B in 95% ($p=0.48$). The time of tretment was not stadisticaly significant either.

This results are similar to other obtained previously in adult population.

Both groups were succesfull in the treatment of febrile neutropenia ($p=0.48$) and there were no secondary toxic effects.

We conclude that Imipenem as Ceftazidimia/Amikacina are effective and secure in the treatment of febrile neutropenia.

INTRODUCCIÓN

La pancitopenia intensa que resulta de la quimioterapia citoreductiva es una manifestación común y dramática de la hipoplasia medular. Durante los periodos de neutropenia que siguen a la quimioterapia, la mayor parte de los pacientes desarrollan algún tipo de infección. Los pacientes con neoplasias del sistema linfóide comúnmente manifiestan alteraciones en la inmunidad celular y humoral, lo cual resulta en un incremento de la incidencia de infecciones no bacterianas ^{1,2}. La disminución de neutrófilos por debajo de $1 \times 10^9/L$ favorece la infección bacteriana o fúngica.

Los microorganismos causantes de infección en pacientes neutropénicos proceden, en su mayoría, de la piel y de las mucosas del propio paciente. Se trata de microorganismos pertenecientes a la flora normal o ingeridos con los alimentos o transportados por el personal que cuida al paciente. La frecuencia de los distintos microorganismos puede variar en función del empleo de pautas de descontaminación intestinal, de las medidas de aislamiento utilizadas y de la epidemiología particular de cada centro hospitalario ^{1,3}.

Las bacterias causantes de infección en el paciente neutropénico son Gram positivas en un 60-70%, Gramnegativas en un 8-10%, e infecciones parasitarias, virales y fúngicas de un 20-30% ⁴

La prevención y el óptimo manejo de las complicaciones infecciosas es crítico para el éxito global en la terapia contra los padecimientos neoplásicos ⁴. El principio básico de una rápida institución de terapia antimicrobiana de amplio espectro, así como la temprana adición de medicamentos antimicóticos durante el periodo de riesgo (neutropenia) ⁴.

La combinación de dos antibióticos puede ser utilizada en casos no complicados o si la resistencia antimicrobiana es un problema de tratamiento ⁵. En estudios comparativos realizados en población adulta entre monoterapia y asociación de dos antimicrobianos, no hay resultados significativos que indiquen la superioridad de alguno de los dos esquemas ^{6,7}. En este CMN se han realizado estudios similares, aunque únicamente en población adulta, teniendo como resultado que no hay diferencia estadística en la curación de los pacientes con neutropenia febril que reciben monoterapia o doble esquema antimicrobiano. ⁶

En este CMN no se había evaluado la eficacia y seguridad de ambos esquemas antimicrobianos en la población infantil.

MATERIAL Y MÉTODOS

OBJETIVOS

Objetivo General del estudio:

Conocer la eficacia y seguridad de dos programas terapéuticos (A y B) en niños que han sido sometidos a quimioterapia intensiva que cursan con fiebre y neutropenia.

Objetivos secundarios:

Conocer el tiempo de curación en ambas ramas.

TIPO DE INVESTIGACIÓN

Experimental, longitudinal, prospectivo, abierto y comparativo.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

A todos los pacientes del Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre diagnosticados con Leucemia Aguda, menores de 15 años de edad, que hayan recibido algún esquema de quimioterapia intensiva (Inducción a la Remisión o Consolidación) que desarrollen fiebre y neutropenia durante su hospitalización en el periodo de Noviembre del 2004 a Junio del 2005 serán incluidos en éste programa.

Los pacientes se ingresarán a una rama u otra de manera aleatorizada, de tal manera que un grupo (1) recibirá Cefotaxima (100mg/kg/día divididos en 3 dosis) y Amikacina (15mg/kg/día para infusión continua de 24hrs); y el otro grupo (2) recibirá Imipenem (30mg/kg/día dividida en 3 dosis); ambas ramas recibirán Vancomicina (30mg/kg/día dividido en 4 dosis) si luego de 3 días de tratamiento la fiebre o los datos de infección persisten y no hay evidencia microbiológica de resistencia a los antibióticos utilizados, se agregará Anfotericina B si después de 7 días de tratamiento la fiebre o los datos de infección persisten y no hay evidencia microbiológica de resistencia a los antibióticos utilizados.

Si persiste la fiebre y se informa la existencia de un Germen Gram negativo como observación preliminar en un hemocultivo, agregar Trimetoprim/Sulfametoxazol (20mg/kg/día dividido en 3 dosis), suspender este antibiótico si el germen no corresponde a *S. Maltophilia*. El empleo mínimo de antibióticos será de 5 días. La suspensión de los antibióticos será después de 96hrs sin fiebre.

DEFINICIÓN DE EVENTOS

Éxito: Si la fiebre desaparece antes de 15 días y por 96 hrs continuas, sin foco infeccioso aparente .

Fracaso: Si la fiebre persiste por más de 14 días. Si la curación se consigue con un antibiótico diferente. Si el esquema de antibióticos se suspende por toxicidad. El calendario de estudios bioquímicos, hematológicos, bacteriológicos y de imagen se ajustará a la siguiente tabla:

| ESTUDIO | BASAL | (n/s) |
|---|-------|-------|
| Biometría Hemática | si | 2 |
| Creatinina | si | 1 |
| Depuración de creatinina | si | 1 |
| Exudado faringeo | si | 1 |
| Cultivo ótico | si | 1 |
| Cultivo de orina | si | 1 |
| Cultivo de heces | si | 1 |
| Hemocultivo periférico | si | 1 |
| Hemocultivo de reservorio o catéter | si | 1 |
| Radiografía de tórax | si | 1 |
| Otros cultivos (dependiendo del sitio de infección) | | |

Se tomará la temperatura axilar 2 veces por turno. Si persiste la fiebre en el día 7 se incluirán cultivos para hongos y se solicitará broncoscopia con lavado bronquial, además se solicitará TAC de abdomen en busca de micosis profundas. En caso de colitis neutropénica se solicitará U.S. abdominal.

Las dosis de antibióticos se ajustarán de acuerdo a la depuración de creatinina. Todos los pacientes recibirán colutorios con Nistatina 300 mil U y Bicarbonato cada 4 hrs hasta que el paciente salga del programa de fiebre y neutropenia o que se decida administrar otro antimicótico. Todos los pacientes recibirán Factor Estimulante de colonias de Granulocitos a partir del día 1 hasta incrementar cifra de neutrófilos por $> 1 \times 10^9$

Todos los pacientes estarán cuarto individual (aislamiento protector)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes menores de 15 años

Cualquier enfermedad hematológica

Haber recibido quimioterapia intensiva (Inducción o Consolidación)

Neutropenia (menos de 1×10^9 /L de neutrófilos totales)

Y una o más de las siguientes características:

Foco infeccioso evidente

Fiebre persistente de 38 GC o más.

Más de un episodio de fiebre superior a 38 GC

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Haber recibido antibióticos de amplio espectro por vía sistémica en las últimas 48 hrs.

Pacientes con Insuficiencia Renal

Con infección por P. Carinii, citomegalovirus o S. Maltophilia.

Que el episodio febril se presente durante o en las 2 horas siguientes a la administración de hemoderivados (paquete globular, concentrado plaquetario, plasma o crioprecipitado)

Fiebre asociada a actividad tumoral, quimioterapia o lisis tumoral.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Negativa a continuar recibiendo el esquema de antibióticos designados.

Muerte por causas diferentes a infección.

ANÁLISIS DE DATOS

Se utilizará chi cuadrada para realizar análisis comparativo entre los dos grupos problema estudiados y "t" de Student para comparar los promedios entre los dos grupos.

RECURSOS HUMANOS

Personal médico (adscritos y residentes) y enfermeras del servicio de Hematología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre.

Personal de laboratorio químico y de microbiología así como técnicos radiólogos de CMN 20 de Noviembre.

RECURSOS FISICOS

Medios de cultivo microbiológicos, EXCELL

FINANCIAMIENTO

Propio de la institución.

RESULTADOS

Se estudiaron a 107 pacientes, 55 mujeres y 52 hombres, con edades entre 1 y 15 años, los cuales se incluyeron a ambos esquemas de tratamiento de manera aleatoria; 87 pacientes a la rama A y 20 pacientes a la rama B

De la rama A 46 pacientes eran mujeres y 41 eran hombres, de la rama B 9 eran mujeres y 11 hombres, con una $p=0.51$
Las edades promedio fueron de 7.06 años para la rama A y de 7.05 años para la rama B.

En cuanto al diagnóstico de base, 101 pacientes tenían Leucemia Linfoblástica Aguda (94.4%) y 6 pacientes (5.6%) con diagnóstico de Leucemia Aguda Mieloide.

El número de pacientes de la rama A que tuvo éxito fue de 85 (98%) y 2 pacientes (2%) presentaron fracaso al esquema.

De la rama B, 19 pacientes (95%) evolucionaron hacia el éxito y 1 (5%) al fracaso, con una p de 0.48 entre ambos grupos.

El número de días promedio de tratamiento en la rama A fue de 11.5 días y en la rama B de 12.8 días.

Los pacientes que requirieron de el uso de Vancomicina en el grupo A fueron 37 (42%) y de la rama B fueron 10 (50%) con una $p=0.48$

Los pacientes de la rama A que requirieron de manejo agregado con Anfotericina fueron de 14 (16%) en la rama A y 5 (25% en la rama B con una $p=0.42$

Se documentaron 33 pacientes con cultivos positivos (30.8%), de los cuales, 27 pertenecían a la rama A (31%) y 6 a la rama B (30%), el microorganismo reportado más frecuentemente fue Neisseria sp (33%) seguido de E. Coli (29%)

TABLAS

TABLA 1

| | A | B | N | |
|---------------|------|------|----|--------|
| MUJERES | 46 | 9 | 55 | |
| HOMBRES | 41 | 11 | 52 | |
| N | 87 | 20 | | p=0.51 |
| EDAD PROMEDIO | 7.06 | 7.05 | | |
| NT INICIALES | 310 | 285 | | |
| | | | | |

TABLA 2

| | A | B | N | |
|----------------|------|------|-----|--|
| ÉXITO* | 85 | 19 | 104 | |
| FRACASO* | 2 | 1 | 3 | |
| DIAS DE TX** | 11.5 | 12.8 | | |
| VANCOMICINA+ | 37 | 10 | | |
| ANFOTERICINA++ | 14 | 5 | | |
| NT FINALES+++ | 1000 | 1250 | | |

* p=0.48

** p=0.32

+ p=0.48

++ p=0.42

+++ p=0.50

DISCUSIÓN

Durante los últimos años se ha intentado establecer un diagnóstico y tratamiento oportunos para los pacientes sometidos a quimioterapia intensiva que desarrollan fiebre y neutropenia. Los más recientes estudios en población adulta parecen indicar que no existe una diferencia significativa entre el uso de monoterapia vs doble esquema antimicrobiano para el tratamiento de éstos pacientes. El grupo italiano GIMEMA realizó un estudio prospectivo, multicéntrico, doble ciego, aleatorio y controlado que evaluó la eficacia de piperacilina/tazobactam sola y en combinación con Amikacina en pacientes adultos. La tasa global de éxito clínico fue del 49% con la monoterapia y de 53% con la terapia combinada ($p=0.2$). En los estudios realizados en nuestra institución en pacientes adultos, tampoco ha habido una diferencia significativa entre el uso de monoterapia versus doble esquema antimicrobiano ($p=0.3$). En este trabajo se estudiaron 2 grupos de pacientes, comparables en cuanto a edad, sexo, diagnóstico y quimioterapia recibida, aunque la rama B con un número de pacientes menor, los resultados que arrojó este estudio fueron similares, ya que el porcentaje de éxito en la rama A fue de 98% y en la rama B de 95%, con una $p=0.48$.

Además, coincidiendo con los resultados obtenidos en la población adulta, no hubo relación entre los eventos de curación y la cifra de neutrófilos en sangre periférica.

Los microorganismos causales (cuando se encuentra evidencia objetiva de ellos) son en su mayoría altamente sensibles a los antimicrobianos usados en ambos esquemas como tratamiento de primera línea. Por otro lado, el promedio de días de administración así como la adición de antibióticos extra (vancomicina y Anfotericina según sea el caso) es muy similar y sin diferencia estadística significativa.

Además, no hubo relación entre los eventos de curación y las cifras de neutrófilos totales en sangre periférica

CONCLUSIONES

A través del presente estudio podemos concluir que tanto el uso de monoterapia como el doble esquema antimicrobiano son seguros y eficaces en el tratamiento de la neutropenia febril en pacientes que han sido sometidos a quimioterapia intensiva, ya que el índice de éxito es elevado y similar en ambos grupos.

REFERENCIAS

1. Beutler, E.; Beutler S., Lichtman, M.; Coller, B. Hematology, Capítulo 17 6a edición
2001, Mc Graw-Hill
2. J.A. García Rodríguez; M. Gobernado; M. Gomís; et al. "Guía clínica para la evaluación y el tratamiento del paciente neutropénico con fiebre"
Rev Esp Quimioterapia 2001; Vol 14 (no.1):80
3. Amman R.A.; Hirth A.; Luthi A.R. "Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-Induced neutropenia"
Pediatric Infect Dis Journal 2004, Enero; 23(1):62
4. Gaur A.H.; Flynn P.M.; Shenep J.L. "Optimum management of Pediatric patients with neutropenia"
Symposium of Protocols for managing severe infections 2004, vol. 71(9):825
5. Hughes W.T.; Armstrong D.; Bow E.J. "Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer"
National Guideline Clearinghouse, 2002
6. Borbolla J.R.; López H.M.; González A.M. "Factor estimulante de colonias de granulocitos en el tratamiento de la neutropenia febril" Chemotherapy, 2001, Sep-Oct Vol 47, no.5, 381-384
7. Del Favero A., Menichetti F. "A multicenter, double blind, placebo controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia" Clin Infect Dis 2001;33: 1295-1301