



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.**

**“COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE  
CEFTAZIDIMA/AMIKACINA Vs IMIPENEM EN EL  
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON FIEBRE  
NEUTROPÉNICA”**

**PRESENTA**

**DR. JUAN CARLOS DE LA CRUZ CASTILLEJOS**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA**

**DR. JORGE CRUZ RICO  
ASESOR DE TESIS**

**DR. JOSÉ MANUEL CONDE MERCADO  
TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA**



**Febrero 2016**



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.

## HOJA DE FIRMAS

---

TITULAR DE ENSEÑANZA  
Dr. Carlos Viveros Contreras

---

TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
Dr. José Manuel Conde Mercado

---

ASESOR  
Dr. Jorge Cruz Rico

---

ASESORA  
Dra. Claudia Vázquez Zamora

---

ASESORA  
Dra. Mónica Tejeda Romero

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS

HJM2383/14-R

El hombre encuentra a Dios, detrás de cada puerta que la ciencia logra abrir.....

Albert Einstein

## **Dedicatoria y agradecimientos**

Esta tesis, es la representación gráfica de múltiples sucesos que se han presentado en la vida. No únicamente es resultado de mi necesidad inquebrantable por alcanzar mis sueños, mis metas. Representa el resultado final, de los esfuerzos conjuntos de muchas personas, que me han visto nacer, crecer, desarrollarme en mi entorno y que de alguna forma o por alguna razón creyeron en mí, tuvieron la confianza en que yo iba a hacer las cosas lo que a mi alcance fueran lo mejor posible.

Dedicado a:

A ti, tío Mario....por iniciarme en este camino, por despertar en mí, la curiosidad por ser médico y de luchar mi causa.

A ti, mama Cielo....Por estar todo el tiempo conmigo, apoyándome incansablemente, por darme tanto sin esperar nada más.

A ti, mi mama Ochi...por tu cariño, amor, apoyo, por ser otra madre.

A ustedes mis hermanitas.. Lupitita y Gabita... por ser parte de esta historia de lucha, esfuerzo, dedicación y superación.

A mis abuelos... doña Maura, doña Mary, don Beto y don Pancho... por tenerme tanta paciencia, amor, y darme parte de su tiempo, de sus vidas.

A mi Pepinita... Simplemente por existir y ser una inspiración de ternura, amor.

A mi padres...Juan y Bernarda por traerme a la vida, por esforzarse cada día de sus vida, de sus existencia, tratando de darnos lo mejor, por enseñarme a ser una mejor persona, un mejor hijo, por el apoyo incondicional hacia nosotros, hacia mí.

A ustedes... que siendo en algún momento unos completos desconocidos, hoy representan algo más que solo amigos....Omarcito, Marquito y Jorgito.

A todos ustedes... que en este instante me puedan leer, y que me pueden leer porque somos buenos amigos y los buenos amigos no pasan desapercibidos.

A ti... hermosa mujer, espigada, de cabellera larga y ojos grandes, tan vulnerable pero a la vez de enorme fortaleza, a ti que has sabido cuidarme, que me has hecho sentir como en casa y estando tan lejos de ésta, a ti que eres mi amiga, pero también mi novia, a ti que hoy representas el presente, pero que también escondes el futuro, a ti... mi Yatzulita.. que eres parte fundamental de éste trabajo.

A mi maestro y mentor el Dr José Manuel Conde Mercado...por permitirme ser parte de esta gran familia...

A todos ustedes....mi más profundo agradecimiento y tengolo por seguro que nunca los olvidaré.

Va por ustedes....!!!

## CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN .....	5
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	20
III.	HIPOTESIS .....	21
IV.	JUSTIFICACIÓN .....	22
V.	OBJETIVOS. ....	23
VI.	METODOLOGÍA .....	24
VII.	RESULTADOS. ....	29
VIII.	DISCUSIÓN .....	32
IX.	CONCLUSIÓN .....	37
X.	PERSPECTIVAS .....	38
XI.	REFERENCIAS .....	39
XII.	ANEXOS .....	43

## I. INTRODUCCIÓN

### 1. Generalidades

A pesar de los grandes avances en la prevención y el tratamiento, la fiebre neutropénica (FN) sigue siendo una de las principales complicaciones del tratamiento quimioterapéutico en el cáncer, y es una causa importante de morbilidad, uso de los recursos en el cuidado de la salud y la compromiso en la eficacia terapéutica, resultando en demoras y reducciones de dosis en quimioterapia.<sup>(1)</sup>

La fiebre ocurre frecuentemente durante la neutropenia inducida por la quimioterapia: 10% a 50% de los pacientes con tumores sólidos y > 80% de aquellos con neoplasias hematológicas desarrollarán fiebre durante >1 ciclo de quimioterapia asociado con neutropenia. La mayoría de los pacientes no tendrán etiología infecciosa documentada. Las infecciones clínicamente documentadas ocurren en 20% a 30% de los episodios febriles; los sitios comunes de infección incluyen el tracto gastrointestinal, pulmón y piel. La bacteriemia ocurre en el 10% a 25% de todos los pacientes, en donde la mayoría de los episodios ocurrieron en el escenario de una neutropenia prolongada y profunda (Cuenta absoluta de neutrófilos (ANC) <100 neutrófilos/mm<sup>3</sup>)<sup>(2)</sup>

La mortalidad por FN ha disminuido notablemente pero aún es significativa. La mortalidad global es de 5 % en pacientes con tumores sólidos y hasta un 11 % en algunas malignidades hematológicas. El pronóstico es peor en pacientes con bacteriemia, con tasas de mortalidad del 18 % para bacterias gram negativas y 5 % para gram positivas. La mortalidad varía de acuerdo al índice de pronóstico MASCC; menos del 3% si la puntuación MASCC es > 21, pero tan alto como 36 % si la puntuación MASCC es <15. Los adultos mayores tienen un mayor riesgo de fiebre neutropénica después de la quimioterapia, con tasas más altas de morbilidad y mortalidad.<sup>(3)</sup>

Las tasas de detección de crecimiento microbiológico por hemocultivos varían en función de si los pacientes han recibido profilaxis antibiótica o cuentan con catéter venoso central (CVC). Un ensayo realizado en pacientes con tumores sólidos en los que sólo una minoría tenía CVC (<10%) se identificó una tasa del 7.2% en pacientes que recibieron profilaxis antibiótica frente 14.6% en los pacientes que no recibieron profilaxis. Otros ensayos en pacientes con neoplasias hematológicas, con una mayor proporción de pacientes con CVC, reportan tasas entre 17% y 31%.

En las últimas décadas se han producido cambios en la microbiología de la FN principalmente con bacterias gram negativas asociados con organismos gram positivos. De los hemocultivos en los que se encuentran crecimiento microbiológico en FN, típicamente en el 70% hay crecimiento de microorganismos gram positivos. Se ha observado un aumento en las cepas resistentes a los antibióticos, tales como las b-lactamasas de espectro extendido producido por bacterias gram negativas, *enterococos* resistentes a la vancomicina y *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina. Un número creciente de infecciones con cepas de *Candida* resistentes a fluconazol (por ejemplo, *Candida krusei* y *Candida glabrata*) también se han reportado. <sup>(1, 2)</sup>

A lo largo de varias décadas pasadas, hubo un substancial progreso en el tratamiento de pacientes con enfermedades neoplásicas, y por lo tanto, disminución de las tasas de mortalidad por cáncer. Investigaciones han proporcionado nuevos agentes quimioterapéuticos, y modernas modalidades de tratamiento, incluyendo trasplante de médula ósea y de células madres, se han incluido exitosamente en la práctica clínica. Desafortunadamente la mayoría de estas opciones de tratamiento continúan enfrentándose a la profunda supresión de la inmunidad innata y adquirida. Particularmente la neutropenia, permanece como el defecto inmunológico más importante inducido por la quimioterapia. Sin embargo, a pesar de la mejoría en la supervivencia a largo plazo, las infecciones permanecen como una complicación común del tratamiento del cáncer y se



presenta en la mayoría de las muertes asociadas a la quimioterapia, especialmente cuando hay un retraso en la administración de antibióticos. <sup>(4)</sup>

## 2. Definiciones

**Fiebre:** Es definida en una única medición de la temperatura oral  $\geq 38.3$  °C, ó una temperatura  $\geq 38$  °C que se mantiene durante un periodo de más de 1h.

El uso de la temperatura axilar es desaconsejable, pues no refleja con exactitud la temperatura corporal central. La medición de la temperatura rectal (y la evaluación rectal) deben ser evitadas durante la neutropenia para prevenir que organismos intestinales colonicen la mucosa circundante y tejidos blandos. <sup>(2, 5,7)</sup>

**Fiebre persistente:** Un episodio de fiebre durante la neutropenia que no se resuelve después de 5 días de agentes antibacterianos de amplio espectro. <sup>(5)</sup>

**Fiebre recurrente o recrudescente:** Se refiere a un nuevo episodio de fiebre que se presenta después de que el episodio inicial se ha resuelto con antibióticos, cuando el paciente permanece neutropénico ("El síndrome de la fiebre neutropénica recurrente"). <sup>(5,6)</sup>

**Fiebre Injerto (síndrome de reconstitución mieloide):** Se define a este síndrome como "de nuevo inicio o empeoramiento de un foco radiológicamente o clínicamente apreciable, consistente con un proceso inflamatorio y/o infeccioso, que se relaciona temporalmente con la recuperación de los neutrófilos después de aplasia. <sup>(5)</sup>

**Neutropenia:** Es definida como una cuenta absoluta de Neutrofilos (ANC)  $\leq 500$  células/mm<sup>3</sup> o una ANC que se espera disminuya a  $\leq 500$  células/mm<sup>3</sup> durante las siguientes 48hrs. <sup>(2, 5,7)</sup> Adicionalmente en la actualización 2015 de las guías de la NCCN, neutropenia es definida como una ANC menor de 1000 neutrofilos/mcL y que se espera que disminuyan a 500 neutrofilos/mcL o menos en las siguientes 48 horas. <sup>(8)</sup>

El término “profunda” ocasionalmente es definida para describir una neutropenia con una  $ANC < 100$  células/mm<sup>3</sup>, una lectura manual de un frotis de sangre es necesario para confirmar el grado de neutropenia. El término “neutropenia funcional” se refiere a pacientes en quienes resultados de sus malignidades hematológicas tienen defectos (deterioro en la fagocitosis y destrucción de patógenos) cualitativos en sus neutrófilos circulantes. Estos pacientes deben ser considerados que están en mayor riesgo de infecciones, a pesar de una cuenta normal de neutrófilos. <sup>(2)</sup>

### **3. Pérdida de la integridad de las barreras mucosas.**

El recubrimiento mucoso del tracto gastrointestinal, sinopulmonar, y genitourinario, constituye la primera línea de defensa en contra de una variedad de patógenos mediado por la inmunidad innata. La neutropenia y la pérdida de las barreras epiteliales anatómicas, puede predisponer a los pacientes a enterocolitis neutropénica. La mucositis gastrointestinal relacionado a la quimioterapia predispone al paciente a infecciones sistémicas por *streptococcus viridans*, cepas gram negativas, y especies de *Cándida*.

### **4. Esplenectomía y asplenia funcional**

En el bazo, ocurre la presentación de antígenos, que conduce a la producción de anticuerpos opsonizantes por las células B. La remoción de bacterias no opsonizadas protege en contra de bacterias encapsuladas en aquellos pacientes que aún no están inmunes. La irradiación esplénica resulta en asplenia funcional, que predispone al paciente a sepsis por *pneumococcus*. Por lo tanto en receptores de trasplante alógeno de células madres hematopoyéticas, la fiebre en el periodo tardío del trasplante debe ser evaluado lo antes posible debido al riesgo de sobreinfección de patógenos encapsulados. <sup>(9)</sup>

Los pacientes esplenectomizados están en riesgo de sepsis principalmente por bacterias encapsuladas. El patógeno más común es el *Streptococcus pneumoniae* pero también por otros patógenos incluyendo *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*. <sup>(9)</sup>

## 5. Corticosteroides y otros linfoxicos

Las altas dosis de corticosteroides tienen profundos efectos en la distribución y función de neutrófilos, monocitos, linfocitos. En pacientes con cáncer, los corticosteroides rara vez son los únicos agentes inmunosupresores que son administrados y por lo tanto difícil de delimitar el grado de deterioro de la inmunidad desencadenado únicamente por el régimen corticosteroide. El riesgo de infecciones está en función de la dosis y duración de la exposición a los esteroides, inmunodeficiencias co-existentes (tales como neutropenia y uso de otros agentes inmunosupresores) y el estado de la malignidad.<sup>(9)</sup>

Los agentes que depletan linfocitos, incrementan el riesgo de enfermedades infecciosas comunes y oportunistas. Fludarabina un análogo de adenina, es también utilizada en malignidades hematológicas. Tiene efectos linfoxicos, afectando principalmente a linfocitos CD4 +. En pacientes con leucemia linfocítica crónica previamente tratados con fludarabina combinada o nocon otros inmunosupresores, estuvieron asociados a infecciones tales como listeriosis, pneumocystosis (neumonía por *Pneumocystis jirovecii*), infecciones por micobacterias e infecciones por hongos y virus.<sup>(15)</sup> Cuando son usados solos, los análogos purinicos( fludarabina, clorfarabina) están asociados a un incremento en el riesgo de infecciones, cuando están combinados con otros agentes inmunosupresores o citotóxicos, los análogos purinicos están asociados con un riesgo muy alto de infecciones.<sup>(16)</sup> La combinación de fludarabina y corticosteroides es más inmunosupresor que los agentes por separado<sup>(17)</sup>. Fludarabina más prednisona resulta en una uniforme depresión de células CD4 que puede persistir por varios meses después de completar el tratamiento<sup>(18)</sup>

## 6. Inmunodeficiencias Asociadas a Malignidad Primaria.

Ciertas malignidades están asociadas a inherentes alteraciones inmunológicas. Los pacientes con malignidades hematológicas (leucemias agudas y crónicas, linfoma no Hodgking [LHN], y síndrome mielodisplásico[SMD] )pueden

cursan con leucopenia debido a la infiltración de la médula ósea por células malignas o debido a disfunción medular. Los pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) frecuentemente tienen hipogamaglobulinemia que conducen a un incremento en la susceptibilidad de infecciones por bacterias encapsuladas, principalmente *Streptococcus pneumoniae*. Dichos pacientes pueden tener infecciones recurrentes sinopulmonares y septicemia.

Los pacientes con mieloma múltiple están a menudo con hipogamaglobulinemia funcional; si bien el nivel de producción de inmunoglobulinas puede estar incrementado, la producción de anticuerpos está limitada. Savage y colaboradores han observado un patrón bifásico de infecciones entre pacientes con mieloma múltiple. Infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* ocurren tempranamente en el curso de la enfermedad, mientras que infecciones por *Staphylococcus aureus* y patógenos gram negativos ocurrieron más comúnmente en etapas avanzadas de la enfermedad y durante la neutropenia.

Los pacientes con malignidad avanzada o refractaria están en mayor riesgo de complicaciones infecciosas, que quienes responden a quimioterapia. Las malignidades hematológicas refractarias pueden estar asociadas a insuficiencia medular por la propia enfermedad subyacente o por tratamientos inmunosupresores o citotóxicos previos. En pacientes con LLC, en quienes reciben múltiples regímenes quimioterapéuticos están en riesgo significativamente mayor para desarrollar infecciones severas. Un estudio retrospectivo demostró que casi el 90% de los pacientes con LLC refractarios a fludaravina pre-tratados intensamente, experimentaron serias complicaciones infecciosas que requirieron hospitalización. Los patógenos responsables de la infecciones fueron bacterias, virus (*virus del herpes simple*[VHS], *virus de varicela zoster*), hongos y patógenos oportunistas incluyendo *Pneumocystis jirovecii*<sup>(9)</sup>

## 7. Etiología

La ausencia de granulocitos, la disrupción inter tegumentaria de barreras mucosas y mucociliares, y el cambio inherente de la microflora que acompaña a la enfermedad severa y el uso de antimicrobianos, predisponen a pacientes neutrónicos a infecciones. Los signos y síntomas de infección a menudo están ausentes o son subclínicos en ausencia de neutrófilos, pero la fiebre aparece tempranamente, aunque sin signos específicos. Aproximadamente 50% a 60% o más de los pacientes quienes llegan a presentar fiebre, tienen una infección establecida u oculta. Aproximadamente 10% a 20% de los pacientes o más con cuentas de neutrófilos menores de 100/mcL, desarrollarán una infección sistémica. Los principales sitios de infección son tracto gastrointestinal (boca, faringe, esófago, intestino delgado y colon, y recto), senos paranasales, oídos, piel, pulmones, perivaginal/perirrectal, urológicas, neurológicas y sitios de acceso a dispositivos endovasculares.<sup>(9)</sup>

Actualmente *Staphylococcus coagulasa negativo* es el que más comúnmente se aísla de hemocultivos en la mayoría de los centros, enterobacteriaceae (por ejemplo especies de *Enterobacte spp*, *Escherichia Coli* y *Klebsiella spp*) y cepas gram negativas no fermentadoras (*Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Stenotrophomonas*) a menudo son menos aisladas.<sup>(2)</sup>

Los patógenos responsables de la infección inicial en el curso temprano de la FN son bacterias primarias, y posteriormente causas comunes son bacterias resistentes a los antibióticos, levaduras, hongos, y virus. *Staphylococcus coagulasa negativo*, *S. aureus*, *streptococcus* del grupo *viridans*, y *enterococcus* son los principales patógenos gram positivos. Coliformes (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, especies de *enterobacter*) y *Pseudomonas aeruginosa* son las infecciones por gram negativos que más comúnmente complican a la neutropenia. El virus del herpes simple (VHS), virus sincitial respiratorio (VSR), parainfluenza, influenza A y B son también ocasionalmente los patógenos iniciales. Infecciones por especies de *Candida*, pueden ocurrir en etapa tardías de la neutropenia, particularmente como consecuencia de una mucositis gastrointestinal. Especies

de *Aspergillus* y otros hongos filamentosos son una causa importante de morbilidad y mortalidad en pacientes con neutropenia severa y prolongada. <sup>(9)</sup>

Estudios de más de cuatro décadas han demostrado, que cuando la cuenta de neutrófilos cae por debajo de 500/mcL, la susceptibilidad a las infecciones está aumentada. La frecuencia y severidad de las infecciones es inversamente proporcional a la cuenta de neutrófilos, y el riesgo de infección severa y sistémica es mayor cuando la cuenta de neutrófilos es menor de 100/mcL. La tasa de declinación de la cuenta de neutrófilos y duración de la neutropenia son también factores críticos. Estos dos últimos aspectos son una medida de reserva de medula ósea y son altamente correlacionados con la severidad de infección y el resultado clínico. <sup>(9)</sup>

#### 7.1 Patógenos Bacterianos:

Históricamente, los bacilos gram negativos que surgen del tracto gastrointestinal han sido los patógenos prominentes en huéspedes neutropénicos. Entre las décadas 1960 y 1970, *Escherichia Coli*, especies de *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron las responsables en la mayoría de las infecciones microbiológicamente documentadas en muchos centros oncológicos. <sup>(10)</sup> Luego de la introducción de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos de espectro extendido, en varias instituciones tanto de Estados Unidos de América como de Europa experimentaron una disminución en las bacteremias por gram negativos y un incremento de infecciones por cocos gram positivos. <sup>(11)</sup> En un reciente estudio de infecciones sistémicas en pacientes adultos con cáncer realizado en Estados Unidos, la proporción de organismos gram positivos se incrementó del 62% en 1995 al 76% en el 2000, mientras que la proporción de infecciones por gram negativos disminuyó de 22% al 15%. <sup>(12, 13)</sup>

Sin embargo enfocarse únicamente a infecciones sistémicas puede conducir a una subestimación de la continua amenaza causada por bacterias gram negativas en la población con cáncer y neutropenia. En una reciente encuesta conducida por la Universidad de Texas en el M.D. Anderson Cáncer

Center, las infecciones más comunes no fueron nosocomiales, más que eso, infecciones tisulares tales como neumonías, infecciones de las vías urinarias, e infecciones de tejidos blandos, fueron causados predominantemente por gram negativos.<sup>(14)</sup>

Las razones exactas para este cambio en la etiología de las bacteremias en huéspedes neutropénicos están en debate. Factores implicados en el incremento de infecciones por gram positivos incluye el uso rutinario de catéteres venosos centrales, el frecuente uso de profilaxis con quinolonas, la administración de regímenes quimioterapéuticos con altas dosis de citarabina en pacientes con leucemia y un incremento en el uso de inhibidores de bomba de protones. Evidencia reciente sugiere que el péndulo puede oscilar nuevamente hacia infecciones causadas por patógenos gram negativos. Una posible explicación para esto es la disminución en el uso de profilaxis por quinolonas.

Las bacterias anaeróbicas se presentan en <5% de los pacientes con FN, un porcentaje que no parece haber cambiado en los últimos 30 años. Los pacientes con cáncer quienes tienen colitis neutropénica, infecciones intraabdominales, abscesos peri-rectales, o enfermedad periodontal están riesgo para bacteremias por anaerobios, frecuentemente en el contexto de una infección polimicrobiana.<sup>(4)</sup>

## 7.2 Patógenos fúngicos:

Frecuentemente varios factores de riesgo interrelacionados tales como la neutropenia prolongada y severa, predispone a pacientes neutropénicos febriles con cáncer a infecciones fúngicas. Estos incluyen uso previo de antibióticos de amplio espectro o corticosteroides adrenales, edad avanzada, intensidad de la quimioterapia, presencia de catéter venoso central, lesión de tejidos, y la etapa de la enfermedad subyacente.

Las infecciones fúngicas más comunes en pacientes con FN son candidiasis y aspergilosis. El espectro clínico de la candidiasis es muy amplio, desde enfermedades superficiales hasta enfermedad diseminada. Las

infecciones se pueden clasificar como candidemia, candidiasis diseminada aguda o crónica, o candidiasis de un solo órgano. Las especies de *Candida* también son causa común de infecciones relacionadas a catéter. La candidiasis puede ser una infección primaria en el escenario de neutropenia, y más comúnmente, pueden ser sobreinfección después de una infección bacteriana. La variedad más común de *Candida spp* que causa candidemia son *Candida Albicans* seguido por *Candida Glabrata*, *Candida tropicalis*, y *Candida Parapsilosis*. Con el uso extensivo de profilaxis con fluconazol en pacientes neutropenicos, *Candidas no albicans spp* y *Candidas* resistente a azoles han ocurrido.

La Aspergilosis en la infección fúngica invasiva más común, en pacientes con malignidades hematológicas en quienes la neutropenia se espera sea prolongada y severa. La Aspergilosis inicialmente afecta pulmones y senos; en aproximadamente 30% de los pacientes neutropenicos, estos en etapas tardías, se diseminan a otros órganos. *Aspergilosis Fumigatus* es la especie que más comúnmente causa enfermedad invasiva. Recientemente, la proporción de especies de *Aspergillus no fumigatus* resistentes a Anfotericina B, tales como *Aspergillus terreus*, parece estar incrementada en éstos pacientes.

### 7.3 Patógenos virales:

Debido a que los virus respiratorios son conocidos como la causa más común de fiebre en la población general y la presentación clínica de una infección viral es a menudo inespecífica en pacientes neutrónicos, las técnicas de diagnóstico para virus respiratorios parecen ser razonables en pacientes con FN. En niños hay evidencia creciente de que la FN esta frecuentemente asociado a infecciones virales respiratorias, sin embargo, en pacientes que se sometieron a trasplantes de células madres hematopoyéticas los virus son reconocidos como una causa frecuente de fiebre postransplante.

A lo largo de la última década las técnicas moleculares tales como reacción en cadena de la polimerasa (PCR) han revolucionado el diagnóstico de



infecciones virales. La PCR ha incrementado la rapidez y la sensibilidad en la detección de un gran número de infecciones virales respiratorias incluyendo las que no se pueden, o son de difícil cultivo. En pacientes con neoplasias hematológicas la PCR ha demostrado ser mucho más sensible que los cultivos virales, pero en los estudios no se ha observado prevalencia viral durante la fiebre neutropénica. <sup>(19)</sup>

## **8. Abordaje Diagnostico**

La evaluación inicial debe enfocarse en determinar potenciales sitios de infección y los microorganismos causales, así como, la evaluación del riesgo del paciente para desarrollar una complicación relacionada a la infección. Otras características importantes a considerar incluyen comorbilidades, medicamentos, tiempo desde la última quimioterapia, tratamiento antibiótico reciente y exposición a infecciones de miembros de la familia. <sup>(9)</sup>

Las pruebas de laboratorio deben incluir cuenta completa de leucocitos con diferencial y plaquetas, medición de niveles séricos de creatinina y nitrógeno ureico sanguíneo, medición de electrolitos, transaminasas hepáticas y bilirrubinas, saturación de oxígeno, uroanálisis y urocultivo. <sup>(1,2)</sup>

Los cultivos deben ser tomados durante o inmediatamente después de la exploración física, al menos dos muestras sanguíneas deben ser hemocultivadas, en cuales quiera de las siguientes opciones: 1) una muestra obtenida de vena periférica y la otra obtenida de catéter venoso central (preferido); 2) ambas muestras deben obtenidas de venas periféricas; 3) ambas muestras pueden ser obtenidas a través de catéter. El volumen de cultivo de sangre deben ser limitado a <1% de volumen total de sangre en pacientes de < 40 kg de peso.

Muestras de cultivos de otros sitios deben ser obtenidos como clínicamente está indicado, una radiografía de tórax está indicado en pacientes con síntomas y signos respiratorios, sin embargo, los hallazgos radiológicos pueden estar ausentes en pacientes neutropénicos con infecciones pulmonares <sup>(2,9)</sup>

En la ausencia de lesiones o signos y síntomas clínicos, cultivos rutinarios de nariz, orofaringe, orina y recto, raramente son de ayuda. La evacuaciones diarreas deben ser evaluadas para la presencia de *Clostridium difficile*.

La inflamación de sitios de acceso vascular o drenaje deben ser cultivados; las biopsias con evaluación microbiológica y patológica deben ser consideradas para lesiones dérmicas nuevas o no diagnosticadas. Los cultivos virales de vesículas, mucosa alterada o lesiones cutáneas pueden identificar lesiones por virus del herpes simple (VHS).<sup>(9)</sup>

La exploración física dirigida debe ser repetida diariamente si los síntomas persisten y siempre debe incluir la evaluación de la piel, pliegues de la piel, área genital y anal, senos, orofaringe y fondo de ojo. En pacientes con leucemia la inspección y palpaciones de sitios previos de aspirado de medula ósea con palpación de la piel e inspección visual de lesiones nodulares diseminadas o subcutáneas, deben ser realizadas.<sup>(4)</sup>

## **9. Tratamiento**

La terapia extra hospitalaria ha llegado a ser una práctica común en pacientes con FN de bajo riesgo.<sup>(20,21)</sup> Sin embargo, no todos los hospitales cuentan con la infraestructura para el tratamiento extra hospitalario, además de que algunos pacientes no son buenos candidatos<sup>(9)</sup>.

### **9.1 Tratamiento antibiótico empírico inicial**

El fundamento del manejo de la infecciones en pacientes con FN es la administración de antibióticos en forma empírica. Éste enfoque es necesario ya que los estudios diagnósticos disponibles actualmente; no son suficientemente rápidos, sensibles, o específicos para identificar o excluir causas microbiológicas de la fiebre de otras causas no infecciosas. Todos los pacientes neutropenicos deben ser tratados empíricamente con antibióticos de amplio espectro, ante el primer signo de infección (p. ej. fiebre). Este hecho está destinado a evitar la

mortalidad asociada con el retraso en el tratamiento en éstos pacientes quienes tienen infecciones graves.<sup>(22,23)</sup>

En la selección de la terapia inicial deben considerarse lo siguiente:

- La evaluación de riesgo de infección del paciente.
- La susceptibilidad antimicrobiana de los patógenos localmente aislados.
- Los microorganismos infecciosos potencialmente más comunes, incluyendo patógenos con resistencia antibiótica, tales como bacterias cepas gram negativas productores de beta lactamasa de espectro extendido, enterococo resistente a vancomicina (VRE), y colonización con o infección previa por *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA).
- Los potenciales sitios de infección.
- La importancia de un régimen antibiótico de amplio espectro que incluya cobertura antipseudomona.
- Inestabilidad clínica (p. ej. Hipotensión, disfunción orgánica)
- Uso reciente de antibióticos (incluyendo profilaxis).

## **9.2 Enfoque recomendado**

El panel considera los siguientes enfoques para el manejo empírico inicial de FN, basándose en los resultados de grandes estudios clínicos controlados aleatorizados.<sup>(22, 23,24)</sup>

La terapia inicial es con monoterapia antibiótica intravenosa, sea con imipenem/cilastatin, meropenem, piperacilina/tazobactam, o con una cefalosporinas antipseudomonica de espectro extendido (cefepime o ceftazidima).<sup>(25, 26,27)</sup> La susceptibilidad bacteriana de cada hospital debe considerarse cuando se selecciona un tratamiento antibiótico empírico. En los hospitales donde las infecciones por bacterias resistentes ( p ej. MRSA o cepas gram negativas con resistencia farmacológica) a los antibióticos son comúnmente

observados, puede ser necesarias adoptar en consecuencia, políticas en el tratamiento antibiótico empírico inicial de FN.

La monoterapia con agentes  $\beta$ -lactámicos antipseudomónicos tales como cefepime, un carbapenémico (imipenem-cilastatina, o meropenem) o piperacilina-tazobactam son tan efectivos como las combinaciones farmacológicas y son recomendados como primera línea de tratamiento.<sup>(28,29)</sup> Un reciente meta-análisis encontró ventajas significativas de la monoterapia con  $\beta$ -lactámicos sobre la combinación de aminoglucosidos/ $\beta$ -lactámicos, en el primero estuvo asociado a menos efectos adversos y menor morbilidad, pero similares tasas de supervivencia.<sup>(30, 31, 32)</sup> La monoterapia con aminoglucosidos no debe ser utilizada sea como cobertura empírica o para bacteremia durante la neutropenia debido a su rápida emergencia de resistencia microbiana a éste fármaco.<sup>(2)</sup>

Estudios derivados de meta-análisis encontraron un incremento en la mortalidad asociado al uso de cefepime<sup>(33,34)</sup> Sin embargo la FDA basándose en meta-análisis más recientes concluyó que cefepime permanece como terapia apropiada para su indicación.<sup>(35,36)</sup>

El tratamiento a base de combinación de antibióticos intravenosos no está rutinariamente recomendado excepto en casos complicados o de resistencia. En dichas situaciones, un aminoglucosido combinado con un agente antipseudomónico puede considerarse.<sup>(37,38)</sup> El uso de aminoglucosidos lleva el riesgo inherente de toxicidad renal y otica. Para evitar éstos efectos adversos se requiere una cuidadosa monitorización y son necesarias reevaluaciones frecuentes, pero la dosificación de aminoglucosidos una vez al día, está asociado a menor toxicidad renal que dosificaciones en intervalos más cortos.<sup>(39)</sup> El uso de vancomicina, linezolid, daptomicina, o quinupristin/dalfopristin no son rutinariamente recomendados.

La adición de vancomicina IV para indicaciones específicas sea como monoterapia o terapia combinada puede ser considerada. El uso juicioso de la

vancomicina debe ser desarrollado debido al incremento en la frecuencia de infecciones por bacterias gram positivas resistentes a beta lactamicos causado por MRSA, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *streptococcus* del grupo *viridans* resistente a penicilina, y *corynebacterium jeikeium*. La vancomicina debe ser reservada para indicaciones específicas y no debe considerarse como parte de la terapia inicial rutinaria para FN.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es más efectivo el tratamiento con ceftazidima/amikacina que el tratamiento con imipenem para la mejoría clínica en pacientes con fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia?

### **III. HIPÓTESIS**

El tratamiento con ceftazidima/amikacina es menos efectivo que el tratamiento con imipenem para la mejoría clínica, en pacientes con fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia.

#### **Hipótesis alterna:**

La combinación de ceftazidima/amikacina es igual de efectivo que la monoterapia con imipenem para el tratamiento de pacientes con fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Actualmente no existen estudios que respalden el uso del esquema a base de Ceftazidima/amikacina como tratamiento empírico de primera elección en pacientes con fiebre neutropénica.

Demostrar que el esquema caftazidima/amikacina no es el mejor enfoque terapéutico empírico, y podría estar impactando directamente en mayor tiempo de recuperación, mayor estancia intrahospitalaria, mayores costos



## **V. OBJETIVOS**

### **1. Objetivo General:**

Determinar la eficacia del tratamiento con ceftazidima/amikacina comparado contra imipenem durante un esquema antibiótico de “10” días, para la mejoría clínica, en pacientes con fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia.

### **1.1 Objetivos Específicos:**

- 1.1.1 Identificar las características de laboratorio antes y después del tratamiento de cada uno de los grupos de estudio
- 1.1.2 Comparar las características de laboratorio antes y después del tratamiento de cada uno de los grupos de estudio
- 1.1.3 Identificar la incidencia y la proporción de los microorganismos causantes de la fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia, aislados por hemocultivo.
- 1.1.4 Determinar la proporción de pacientes con fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia con mejoría clínica que recibieron tratamiento con ceftazidima/amikacina durante un esquema antibiótico de “10” días.
- 1.1.5 Determinar la proporción de pacientes con fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia con mejoría clínica que recibieron tratamiento con imipenem durante un esquema antibiótico de “10” días.
- 1.1.6 Comparar la proporción de pacientes con fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia con mejoría clínica que recibieron tratamiento con ceftazidima/amikacina y aquellos que recibieron tratamiento con imipenem durante un esquema antibiótico de “10” días.

## **VI. METODOLOGÍA**

### **1. Tipo de Estudio**

Se realizó un estudio experimental comparativo, longitudinal, prospectivo y doble ciego.

### **2. Lugar**

La población objetivo fueron los pacientes con FN asociadas a un esquema de quimioterapia por malignidad hematológica de la Ciudad de México y su área metropolitana; la población accesible fueron los pacientes atendidos en el servicio de hematología del hospital Juárez de México

### **3. Período**

Periodo comprendido entre el 1 de mayo al 24 de septiembre del 2014.

### **4. Criterios de Selección de la Muestra**

#### **4.1. De entrada**

##### **4.1.1 De inclusión**

- Cualquier genero
- Edad de 18 a 70 años
- Diagnóstico de malignidad hematológica
- Tratamiento con cualquier esquema de quimioterapia
- Cuenta absoluta de neutrófilos  $\leq 500$  cel/mm<sup>3</sup> en el frotis de sangre periférica
- Temperatura  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$  en una sola toma o  $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$  persistente en un periodo de 1 hora
- Consentimiento informado por escrito

#### 4.1.2 De no inclusión

- Antecedentes de epilepsia
- Enfermedad renal crónica
- Falla renal aguda
- Alergia al medicamento de estudio
- Choque séptico
- Apoyo mecánico ventilatorio
- Tratamiento antibiótico previo menor a  $\leq 1$  mes

#### 4.2 De salida

##### 4.2.1 De exclusión

- Desarrollo de alergia al medicamento de estudio
- Desarrollo de falla renal aguda
- Crisis convulsivas durante el tratamiento
- Falla en la toma de las muestras para los estudios (carencia de frascos de hemocultivos)

##### 4.2.2 De eliminación

- Retiro del consentimiento informado del paciente
- Hemocultivos positivos que condicionaran cambios en el esquema de tratamiento antibiótico
- Aquellos en quienes la fiebre persistió más de 4 días
- Aquellos con lesión renal aguda que ameritara manejo substitutivo de la función renal
- Muerte del paciente

## **5. Metodología**

En cada paciente que cumplió con los criterios de selección, se registró la cuantificación de fiebre medida mediante termómetro de mercurio en la cavidad oral, aquellos en los que se corroboró la presencia de fiebre, se le tomaron muestras para los siguientes estudios de laboratorio y gabinete: biometría hemática, química sanguínea básica, examen general de orina, radiografía de tórax y hemocultivos, estos últimos se tomaron preferentemente del catéter venoso central, en caso de que el paciente contara con éste y de sangre periférica; sí el paciente no tenía catéter venoso central se tomó la muestra de 2 sitios diferentes de accesos venosos periféricos. Nuevos controles de hemocultivos se realizaron a los 2 días si el paciente presentaba fiebre. Todos los estudios de laboratorio se realizaron antes de iniciar y al concluir el esquema antibiótico (excepto hemocultivos).

La muestra se aleatorizó por saculación en dos grupos, al grupo 1 se le asignó el tratamiento con ceftazidima/amikacina y al grupo 2 se le asignó el tratamiento con imipenem, y en ambos grupos el tratamiento se administró por un periodo de 10 días a dosis establecida.

El método de cegamiento fue que el grupo que recibió imipenem fue administrado por vía intravenosa a dosis de 1 gramo cada 8 horas y el grupo con ceftazidima y amikacina recibió la ceftazidima a dosis de 1 gramo cada 8 horas y la amikacina cada 24 hrs. En el momento de la administración de la amikacina, en el grupo de imipenem se administró un líquido de características y color idénticos a los usados en el otro grupo. Todos los medicamentos fueron preparados y envasados por el mismo centro de mezclas del hospital donde se realizó.

## **6. Análisis Estadístico**

Se comparó el promedio de tiempo de desaparición de la fiebre entre los grupos y los promedios de las variables secundarias mediante la prueba U de Mann-Whitney. Adicionalmente se compararon los promedios de las variables

secundarias en cada uno de los grupos antes y después de administrado el tratamiento mediante la prueba T para muestras pareadas.

Se consideró significativo a un valor de  $p < 0.05$ . Los datos se capturaron y analizaron con el programa IBM SPSS versión 21 para Windows.

## 7. Definición de Variables

Variable	Tipo	Definición conceptual y operacional	Unidad de medición
<b>Dependiente</b>			
<b>Mejoría clínica</b>	Cuantitativa	Intervalo de tiempo en el que desaparece la fiebre después de iniciar la primera dosis de antibióticos seleccionado	Horas
<b>Independiente</b>			
<b>Tratamiento antibiótico intravenoso</b>	Cualitativa	Sustancia química que impide el crecimiento de microorganismos sensibles a dicha sustancia	Ceftazidima/amikacina vs Imipenem
<b>Secundarias</b>			
<b>Parámetros de laboratorio</b>	Cuantitativa	Biometría hemática: leucocitos, hemoglobina, plaquetas. Química sanguínea: creatinina, nitrógeno ureico, electrolitos séricos, pruebas de función hepática, resultados de hemocultivos; antes y después del tratamiento	mg/dl

## **8. Consideraciones éticas**

El estudio fue aprobado por los comités de Investigación y Ética en Investigación del hospital donde se realizó . Se pidió la autorización del paciente para su participación en el estudio mediante solicitud y firma de consentimiento informado.

Se trata de una investigación con riesgo mínimo y el procedimiento que genera el riesgo es la aleatorización

## VII. RESULTADOS

Se evaluaron 31 pacientes con edades entre 17 a 61 años (promedio de 33.6 [D.E.]  $\pm$  13.9); 9 pacientes fueron del sexo femenino (29 %), 2 pacientes tenían el diagnóstico de LA L1 (6.5 %), 6 con LA L2 (19.4%), 1 con LA M1 (3.2 %), 4 con LA M2 (12.9%), 3 con LA M3 (9.7 %), 3 con LA M4 (9.7 %) 2 con LA M5 (6.5 %) 1 caso con Linfoma NK (3.2 %), 6 casos con LLA pre B (19.4 %) , 1 caso con LMC en fase blástica (3.2 %) y 2 casos con mieloma múltiple (6.5 %).

Antes del tratamiento los leucocitos totales, tuvieron un promedio de 2127.2  $\pm$  7935 cel/mm<sup>3</sup> cuenta absoluta de neutrófilos de 122.81  $\pm$  163.4 cel/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 8.9  $\pm$  2.6 g/dl, plaquetas de 5766.8  $\pm$  22102.4 cel/mm<sup>3</sup>, creatinina de 0.7  $\pm$  0.1mg/dl, nitrógeno ureico sanguíneo 13.9  $\pm$  5.07 mg/dl, tasa de filtrado glomerular estimada de 125.09  $\pm$  34.7 ml/minuto, potasio de 3.5  $\pm$  0.4 mEq/dl, bilirrubinas total de 0.7  $\pm$  0.4mg/dl, TGO 28.7  $\pm$  18.6 UI/L, TGP 66.21  $\pm$  86.9 UI/L, los hemocultivos fueron tomados a los 31 pacientes del estudio y solo en 20 pacientes tuvieron se registró crecimiento bacteriano (64.5 %) y los microorganismos aislados se presentan en la Tabla 2. No hubo crecimiento bacteriano en 11 pacientes (35.5 %)

Tabla 2. Microorganismos aislados en los hemocultivos

Microorganismo aislado	Número de casos	Porcentaje
<i>Escherichia coli</i>	5	16.1
<i>Klepsiella Pneumoniae</i>	3	9.7
<i>Enterobacer Cloacae</i>	2	6.5
<i>Serratia Marcescens</i>	2	6.5
<i>Aeromona Hydrophila</i>	1	3.2
<i>Aeromona Caviae</i>	1	3.2
<i>Cedacea Neteri</i>	1	3.2
<i>Eikinella corrodens</i>	1	3.2
<i>Streptococcus oralis</i>	1	3.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	3.2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3.2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	3.2

Quince pacientes se asignaron al grupo 1 y recibieron tratamiento con ceftazidima/amikacina (48.4 %) y 16 pacientes se asignaron al grupo 2 tratados con Imipenem (51.6 %).

#### **Grupo 1 (n= 15)**

Antes del tratamiento los leucocitos totales, tuvieron un promedio de 4080.6  $\pm$  11264 cel/mm<sup>3</sup>, cuenta absoluta de neutrófilos de 153  $\pm$  128.9 cel/mm<sup>3</sup>, hemoglobina 10.2  $\pm$  1.9 g/dl, plaquetas de 11024.33  $\pm$  31371.03 cel/mm<sup>3</sup>, creatinina de 0.8  $\pm$  0.1mg/dl, nitrógeno ureico sanguíneo 16.3  $\pm$  5.05 mg/dl, tasa



de filtrado glomerular estimada de  $124 \pm 34.3$  ml/ minuto, potasio de  $3.5 \pm 0.5$  mEq/dl, bilirrubinas total de  $0.65 \pm 0.3$ mg/dl, TGO  $25.8 \pm 22.4$  UI/L, TGP  $66.78 \pm 108.6$  UI/L.

Después del tratamiento los leucocitos totales, tuvieron un promedio de  $2090.6 \pm 2751$  cel/mm<sup>3</sup> (p=0.3), hemoglobina  $9.2.2 \pm 2$  g/dl (p=0.3), plaquetas de  $113071.4 \pm 124328$  cel/mm<sup>3</sup> (p=0.001), creatinina de  $0.7 \pm 0.23$ mg/dl (p=0.3), nitrógeno ureico sanguíneo  $10.3 \pm 4.4$  mg/dl (p=0.01), tasa de filtrado glomerular estimada de  $115.3 \pm 32.27$  ml/ minuto (p=0.1), potasio de  $4 \pm 0.5$  mEq/dl (p=0.8), bilirrubinas total de  $0.6 \pm 0.47$ mg/dl (p=0.1), TGO  $18 \pm 9.8$  UI/L (p=0.3), TGP  $23.5 \pm 17.6$  UI/L (p=0.6). La temperatura promedio de estos pacientes al iniciar el tratamiento antibiótico fue de  $38.6 \pm 0.4$  °C.

## **Grupo 2 (n=16)**

Antes del tratamiento los leucocitos totales, tuvieron un promedio de  $296.06 \pm 331.11$  cel/mm<sup>3</sup>, cuenta absoluta de neutrofilos de  $94.44 \pm 190.1$  cel/mm<sup>3</sup>, hemoglobina  $7.8 \pm 2.6$  g/dl, plaquetas de  $857.2 \pm 2270.1$  cel/mm<sup>3</sup>, creatinina de  $0.7 \pm 0.1$ mg/dl, nitrógeno ureico sanguíneo  $11.53 \pm 3.94$  mg/dl, tasa de filtrado glomerular estimada de  $126.6 \pm 37.3$  ml/ minuto, potasio de  $3.5 \pm 0.3$  mEq/dl, bilirrubinas total de  $0.8 \pm 0.5$ mg/dl, TGO  $33.8 \pm 8.3$  UI/L, TGP  $65.20 \pm 31.9$  UI/L.

Después del tratamiento los leucocitos totales, tuvieron un promedio de  $1742.6.6 \pm 1515.3$  cel/mm<sup>3</sup> (p=0.001), hemoglobina  $9.6. \pm 1.3$  g/dl (p=0.03), plaquetas de  $121066 \pm 136813.9$  cel/mm<sup>3</sup> (p=0.001), creatinina de  $0.7 \pm 0.1$ mg/dl (p=0.4), nitrógeno ureico sanguíneo  $11.7 \pm 5.3$  mg/dl (p=0.6), tasa de filtrado glomerular estimada de  $148.0 \pm 19$  ml/minuto (p=0.1), potasio de  $3.9 \pm 0.6$  mEq/dl (p=0.1), bilirrubinas total de  $0.7 \pm 0.08$ mg/dl (p=0.5), TGO  $20 \pm 16.9$  UI/L (p=0.8), TGP  $46.6 \pm 11.3$  UI/L (p=0.6). La temperatura promedio de estos pacientes al iniciar el tratamiento antibiótico fue de  $38.8 \pm 0.5$  °C.

El tiempo promedio de desaparición de la fiebre después de la primera dosis de antibiótico, no difirió entre grupos ( $11.2 \pm 16.3$  horas vs  $9.6 \pm 14.8$ , p=0.6).

## VIII. DISCUSIÓN

La fiebre durante la neutropenia inducida por la quimioterapia puede ser única manifestación de una infección, ya que las manifestaciones clínicas típicas habitualmente están ausentes. Por esta razón el personal médico que se encuentra en contacto con pacientes expuestos a quimioterapia por la razón que sea, debe estar al tanto, que se trata de una urgencia oncológica además de un conocimiento profundo de los riesgos de infecciones, métodos diagnósticos y de las diferentes opciones de tratamiento antibiótico. <sup>(1)</sup>

Como parte de la evaluación inicial del paciente con FN asociado a quimioterapia se debe centrar toda la atención para tratar de determinar potenciales sitios y microorganismos probablemente involucrados en el desarrollo de una infección. Junto con la exploración física de los sitios que más frecuentemente se infectan (tracto gastrointestinal, piel, vías respiratorias altas y bajas, vías genito-urinaria, dispositivos intravasculares), los estudios de laboratorio/radiológicos deben incluir citometría hemática con diferencial, pruebas de función renal, hepática. La realización de radiografía de tórax y uroanálisis debe realizarse sobre todo si existen sintomatologías. <sup>(9)</sup> En nuestro estudio, a cada paciente que se ingresó al protocolo se le realizó interrogatorio y exploración física, se le realizaron radiografía de tórax, toma de muestras sanguíneas para estudios de laboratorio con citometría hemática con diferencial, pruebas de función hepática, renal, examen general de orina y toma de hemocultivos preferentemente de vía central y periférica. La ausencia de neutrófilos, las disrupciones en las barreras mucosas y piel, los cambios en la microbiología local, el uso irracional de antibióticos predispone a los pacientes a infecciones; en donde los clásicos signos y síntomas están ausentes y la fiebre puede ser la única manifestación. <sup>(9)</sup> En ningún paciente de nuestro estudio se logró identificar el foco infeccioso solo por interrogatorio y exploración física, siendo congruente con lo reportado en la literatura internacional.

En los estudios se reportan tasas de crecimiento microbiológico en los hemocultivos hasta del 31% en pacientes con malignidades hematológicas, lo cual contrasta con la tasa de crecimiento microbiológico del 64.5% encontrada en los pacientes de nuestro estudio. Esta diferencia podría ser explicada debido al uso de dispositivos intravasculares (CVC) en nuestra población de estudio y a la escasa utilización de antibióticos profilácticos. <sup>(1)</sup>

Se ha reportado que existe una relación directamente proporcional entre la tasa de crecimientos microbiológico en los hemocultivos de pacientes con fiebre neutropénica; con la presencia de CVC e inversamente proporcional con el uso de antibióticos profilácticos.

Se ha descrito, desde hace 40 años, la fluctuación del espectro epidemiológico de bacterias aisladas de pacientes con fiebre neutropénica. En los años de 1960 y 1970, las bacterias gram negativas eran los patógenos predominantes, a partir de 1980, las bacterias gram positivas fueron los patógenos aislados que predominaron en los hemocultivos. En la actualidad se reporta una tendencia hacia el predominio de aislamiento en los hemocultivos de bacterias gram negativas. <sup>(1,4,10)</sup>. Esta misma tendencia se encontró en nuestro estudio, donde predominaron las bacterias gram negativas como principales patógenos aislados en pacientes con FN de nuestro estudio.

El cambio de *E Coli* y *Klabsiella Pneumoniaeae* como principales microorganismos aislados en hemocultivos de pacientes con FN de nuestro estudio, difirió de *Staphylococcus coagulasa negativo* como principal microorganismo aislado en hemocultivos reportados en la literatura internacional <sup>(2)</sup>

Respecto al tratamiento idealmente los pacientes con FN deben clasificarse como de alto(MASCC score<21) o bajo riesgo (MASCC>21), tomando como base modelos de índice de riesgo; como es el caso de la escala MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer). Los pacientes considerados como de bajo riesgo pueden llegar a ser tratados en forma extrahospitalaria. <sup>(1, 8,9)</sup> En nuestro estudio a ningún paciente es considerado como de bajo riesgo y a todos

se les dio tratamiento en forma intrahospitalaria, ya que no se cuenta con la infraestructura necesaria para estrecha vigilancia de un paciente tratado en forma ambulatoria, además de que nuestra población de pacientes es bajo nivel sociocultural lo que no los hace candidatos.

Para los pacientes con FN considerados como de alto riesgo (MASCC score<21); deberán hospitalizarse y administrarse lo más pronto posible antibióticos intravenosos de amplio espectro de forma empírica. Este enfoque es necesario ya que en la actualidad no se disponen de pruebas diagnósticas lo suficientemente rápidas, sensibles o específicas para identificar o excluir causas de fiebre de origen infeccioso de causas no infecciosas. <sup>(8,9)</sup> Al elegir un determinado esquema de antibióticos, se deben considerar susceptibilidad bacteriana del hospital.

Las recomendaciones en el tratamiento de las actuales guías de diferentes organismos a nivel mundial, estipulan que los pacientes con FN de alto riesgo de complicaciones; deben recibir monoterapia con esquema de antibióticos intravenosos con alguno de los siguientes fármacos: Imipenem/cilastatina, meropenem, piperacilina/tazobactam o una cefalosporina antipseudomonica de espectro extendido como cefepime o ceftazidima. <sup>(25 – 30)</sup>

El uso de combinaciones de antibióticos intravenosos no es recomendado rutinariamente excepto en casos complicados o de resistencia farmacológica. En éste escenario un aminoglucosido en combinación con un antibiótico antipseudomonico deben considerarse <sup>(37, 39)</sup>. En nuestro estudio se comparó Imipenem, como una de las alternativas terapéuticas recomendado por guías internacionales; contra la combinación ceftazidima/amikacina que en nuestro hospital es el tratamiento de primera elección en pacientes con FN asociados a quimioterapia.

En la comparación entre grupos de la eficacia (medida como horas de fiebre posterior a la primera dosis de alguno de los enfoques terapéuticos), en el

grupo que recibió Imipenem, tuvo menos horas de fiebre ( $9.6 \pm 14.8$ hrs) comparado con el grupo de pacientes que recibió la combinación de ceftazidima/amikacina ( $11.2 \pm 16.3$  horas) aunque sin diferencia estadística, esto podría explicarse por el tamaño de muestra, que requerirá de evaluación posterior para confirmar lo encontrado y para poder realizar recomendaciones sobre el uso de alguna de las opciones terapéuticas.

En el grupo que recibió imipenem se registró menos horas de fiebre que el grupo de pacientes que recibió tratamiento con Ceftazidima/amikacina; esto podría hacernos pensar de una mayor eficacia del tratamiento con Imipenem; pero con base en los resultado del análisis estadístico; no se encontraron diferencias estadísticamente significativa entre cualquiera de los enfoques terapéuticos elegidos para tratamiento de pacientes con fiebre neutropénica asociado a un ciclo de quimioterapia.

El tratamiento con ceftazidima/amikacina es tan eficaz como el tratamiento con imipenem en pacientes con fiebre neutropénica asociadas a quimioterapia, al menos aplicable para el tamaño de muestra de nuestro estudio y con el espectro epidemiológico de nuestro hospital.

El tiempo de mejoría clínica en cada uno de los grupos después de la administración de la primera dosis de medicamento no mostró diferencia estadística. El promedio de temperatura entre grupos tampoco difirió.

En este sentido podemos destacar que la hipótesis no se cumple, ya que como podemos apreciar el tratamiento con monoterapia como imipenem es tan eficaz como la combinación de ceftazidima/amikacina. Sin embargo se cumple la hipótesis alterna ya que como se demostró en nuestro estudio, la combinación ceftazidima/amikacina es igual de efectiva que la monoterapia con imipenem para el tratamiento de pacientes con FN secundaria a quimioterapia.

Por otro lado el uso de la combinación ceftazidima/amikacina en pacientes con FN al demostrarse que es tan eficaz que el uso de imipenem no esta repercutiendo en mayor tiempo de recuperación, mayor tiempo de estancia intrahospitalaria o mayores costos económicos

Demostrar que el esquema caftazidima/amikacina no es el mejor enfoque terapéutico empírico, y podría estar impactando directamente en mayor tiempo de recuperación, mayor estancia intrahospitalaria, mayores costos.

## **IX. CONCLUSIÓN**

No existió diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de mejoría clínica entre los pacientes con fiebre neutropénica asociado a quimioterapia que se sometieron a tratamiento con Imipenem y aquellos que se trataron con Ceftazidima/amikacina.

El imipenem y la combinación de ceftazidima con amikacina fueron igualmente de eficaces en el tratamiento de pacientes con fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia.

No se observaron efectos adversos durante la administración de los dos regímenes de antibiótico para el tratamiento de la fiebre neutropénica..

## **X. PERSPECTIVAS**

Se sugiere realizar un nuevo estudio con un mayor número de muestra para obtener una curva de distribución normal e identificar la diferencia que existe entre el tiempo de mejoría clínica entre los dos diferentes esquemas de tratamiento.



## XI. REFERENCIAS

1. Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, F Marti Marti, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines Annals of Oncology 21 2010 (Supplement 5): v252–v256.
2. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America
3. Chindaprasirt J, Wanitpongpun CH, Limpawattana P, Thepsuthammarat K, Sripakdee W, Wirasorn K, Sookprasert A. Mortality, Length of Stay, and Cost Associated with Hospitalized Adult Cancer Patients with Febrile Neutropenia Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2013; 14: 115-119
4. Perspectives for the Management of Febrile Neutropenic Patients with Cancer in the 21st Century.
5. Juan Gea-Banacloche. Evidence-based approach to treatment of febrile neutropenia in hematologic malignancies American Society of Hematology 2013; 414-422.
6. Bow EJ. Neutropenic fever syndromes in patients undergoing cytotoxic therapy for acute leukemia and myelodysplastic syndromes. Semin Hematol. 2009;46(3):259-268.
7. Jorge A. Cortés, Sonia Cuervo, Carlos A. Gómez, Diana Bermúdez, Teresa Martínez, Patricia Arroyo. Febrile neutropenia in the tropics: A description of clinical and microbiological findings and their impact on inappropriate therapy currently used at an oncological reference center in Colombia Biomédica 2013; 33.
8. NCCN Guidelines Version 2.2015.Prevention and Treatment of cancer-Related Infections.
9. NCCN Guidelines Version 1.2013.Prevention y Treatment of cancer-Related Infections.
10. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. Clin Infect Dis 2004; 39(Suppl 1):S25–31.
11. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. J Antimicrob Chemother 2008; 61:721–8

12. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gramnegative
13. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1103–1110.
14. Chatzinikolaou I, Abi-Said D, Bodey GP, Rolston KV, Tarrand JJ, Samonis G. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med*. 2000;160:501–509.
15. Anaisssie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Internal Med* 1998;129:559-566.
16. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, et al. Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: Intergroup Study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol* 2001;19:3611-3621
17. Anaisssie EJ, Kontoyiannis DP, Kantarjian H, et al. Listeriosis in patients with chronic lymphocytic leukemia who were treated with fludarabine and prednisone. *Ann Internal Med* 1992;117:466-469.
18. O'Brien S, Kantarjian H, Beran M, et al. Results of fludarabine and prednisone therapy in 264 patients with chronic lymphocytic leukemia with multivariate analysis-derived prognostic model for response to treatment. *Blood* 1993;82:1695-1700.
19. Rogier R Jansen<sup>1,3\*</sup>, Bart J Biemond, Janke Schinkel, Sylvie M Koekkoek<sup>1</sup>, Richard Molenkamp, Menno D de Jong, Caroline E Visser. Febrile neutropenia: significance of elaborated screening for respiratory viruses, and the comparison of different sampling methods, in neutropenic patients with hematological malignancies *Virology Journal* 2013; 10: 212-
20. Fernandez HM, Callahan KE, Likourezos A, Leipzig RM. House Staff member awareness of older inpatients' risks for hazards of hospitalization. *Arch Intern Med* 2008;168:290-396.
21. Schimmel EM. The hazards of hospitalization. 1964. *Qual Saf Health Care* 2003;12:58-63.

22. Hughes WT, Amstrong D, BOdey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-751
23. Wade JC. Management of infection in patients with acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:293-315.
24. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993;328:1323-1332.
25. Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, et al. Monotherapy for fever and neutropenia in cancer patients: a randomized comparison of ceftazidime versus imipenem. *J Clin Oncol* 1995;13:165-176
26. Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA, et al. A randomized, open-label, multicenter comparative study of the efficacy and safety of piperacillin-tazobactam and cefepime for the empirical treatment of febrile neutropenic episodes in patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis* 2006;43:447-459.
27. Ramphal R, Gucalp R, Rotstein C et al. Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient- *Am J Med* 1996;100:83S-89S.
28. Johnson MP, Ramphal R. Beta-lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *J Infect Dis* 1990; 162:981–3.
29. Yamamura D, Gucalp R, Carlisle P, et al. Open randomized study of cefepime versus piperacillin-gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1704–8.
30. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, et al. Beta-lactam versus betalactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropaenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003038.
31. Spanik S, Krupova I, Trupl J, et al. Bacteremia due to multiresistant gram-negative bacilli in neutropenic cancer patients: a case-controlled study. *J Infect Chemother* 1999; 5:180–84.
32. Fritsche TR, Sader HS, Jones RN. Comparative activity and spectrum of broad-spectrum beta-lactams (cefepime, ceftazidime, ceftriaxone, piperacillin/tazobactam) tested against 12,295 staphylococci and streptococci: report from the SENTRY antimicrobial surveillance program (North America: 2001–2002). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 47:435–40.

33. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibpvici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:176-189.
34. Yahav D, Paul M, Fraser A, et al. Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:338-348.
35. Information for Healthcare Professionals: Cefepime (marketed as Maxipime). Rockville, MD: U.S. Food and drugs Administration:2009.
36. Information on Cefepime. Rockville, MD: U.S. . Food and drugs Administration:2009.
37. Cometta A, Zinner S, de Bock R, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. The International randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:176-189.
38. Cordonnier C, Herbrecht R, Pico JL, et al. Cefepime/amikacin versus ceftazidime/amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients: a comparative study. The French Cefepime Study Group. *Clin Infect Dis* 1997;24:41-51
39. Flaherty JP, Waitley D, Eddin B et al. Multicenter randomized trial of ciprofloxacin plus azlocillin versus ceftazidime plus amikacin for empiric treatment of febrile neutropenic patients. *Am J Med* 1989;87:287S-282S.
40. Chindapasirt J, Wanitpongpun CH, Limpawattana P, Thepsuthammarat K, Sripakdee W, Wirasorn K, Sookprasert A. Mortality, Length of Stay, and Cost Associated with Hospitalized Adult Cancer Patients with Febrile Neutropenia *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2013; 14: 115-119

## XII. ANEXOS

### 1. Anexo I



HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ENSEÑANZA COMISIÓN  
DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN



#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Número de registro del proyecto: HJM 518/15-R

Yo, \_\_\_\_\_ acepto participar en el estudio de investigación:

#### “COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DE CEFTAZIDIMA/AMIKACINA Vs IMPENEM EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON FIEBRE NEUTROPÉNICA”

Que tiene como objetivo:

- Identificar la proporción de pacientes con fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia con mejoría clínica que reciban tratamiento con ceftazidima/amikacina durante un esquema antibiótico de “10” días.
- Identificar la proporción de pacientes con fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia con mejoría clínica que reciban tratamiento con imipenem durante un esquema antibiótico de “10” días.
- Comparar la proporción de pacientes con fiebre neutropénica secundaria a quimioterapia con mejoría clínica que recibieron tratamiento con ceftazidima/amikacina y aquellos que recibieron tratamiento con imipenem durante un esquema antibiótico de “10” días

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

- Posible riesgo: Aleatorización del tratamiento
- Beneficios: Evaluación de la enfermedad y su conocimiento como mejor tratamiento.

He leído y comprendo la información relativa al estudio y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Entiendo que puedo retirarme del estudio en el momento en que lo desee.

Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

-	<b>Firma del participante y/o de la persona responsable</b>	-	<b>Fecha</b>
-	<b>Testigo</b>	-	<b>Fecha</b>
-	<b>Testigo</b>	-	<b>Fecha</b>
-		-	

#### Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al (la) Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación y los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado sus preguntas tanto como mi conocimiento me lo permite. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

DR. Juan Carlos De la Cruz Castillejos  
**Nombre y firma del investigador**

-  
**Fecha**

2. Anexo II



**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**  
**Formato de recolección de datos**

Nombre \_\_\_\_\_ Número cama \_\_\_\_\_  
 Expediente \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Diagnostico \_\_\_\_\_  
 Esquema de quimioterapia \_\_\_\_\_ Tratamiento Asignado \_\_\_\_\_

**Fecha de Ingreso** \_\_\_\_\_

**Fecha de inicio del tx** \_\_\_\_\_

**Hora de inicio del tx** \_\_\_\_\_

**Fecha de término del tx** \_\_\_\_\_ **Tiempo desde el** \_\_\_\_\_  
**último del tx**  
**previo**

**Completó Tx** Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ **Choque séptico** Si \_\_\_ No \_\_\_

**Temperatura** \_\_\_\_\_ **Epilepsia** Si \_\_\_ No \_\_\_

**Tiempo desaparicion de la** \_\_\_\_\_ **Alergia al** Si \_\_\_ No \_\_\_  
**fiebre** \_\_\_\_\_ **medicamento**

**Antes del tratamiento**

**Después del tratamiento**

**Cuenta Absoluta Neutrofilos** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Leucos** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Hemoglobina Inicial** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Plaquetas Inicial** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Creatinina Inicial** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Potasio Inicial** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Bilirrunina Total Inicial** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**TGO / TGP** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Microorganismo**  
**aislado del**  
**hemocultivo**

**Toma de hemocultivo** Si \_\_\_ No \_\_\_

**Crecimiento del**  
**hemocultivo**