



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

***NEUTROPENIA FEBRIL DE ALTO RIESGO: TASA DE ÉXITO DE LOS ESQUEMAS DE
ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL CMN 20 DE
NOVIEMBRE.***

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

PAMELA ELENA BÁEZ ISLAS

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES:

DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA

JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

DR. MANUEL ANTONIO LÓPEZ HERNÁNDEZ

FUNDADOR DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE
NOVIEMBRE"

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2016.

NUM. REGISTRO: 412.2015



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.

DEDICATORIA

INDICE

	Página
Resumen	5
Introducción	6
Antecedentes	7
Justificación	11
Objetivos	12
Material y Métodos	13
Resultados	18
Discusión	21
Conclusiones	24
Bibliografía	26
Anexos	29

1. Resumen

La mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia para neoplasias malignas de estirpe hematológica cursaran con neutropenia febril definiéndose esta como temperatura corporal $>38^{\circ}$ en más de dos ocasiones en dos horas o bien la misma temperatura sostenida durante una hora con una cuenta de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$. En aquellos pacientes que se pronostique una duración de neutropenia por más de siete días o que cuenten con comorbilidades diversas se le cataloga como neutropenia febril de alto riesgo (fyn). Las guías internacionales recomiendan inicio de antibioticoterapia a base de monoterapia con B-lactámico con efecto contra pseudomona como cefepime o ceftazidima o un carbapenemico o piperacilina/tazobactam con adición de otros antimicrobianos como fluoroquinolonas o aminoglicosidos en caso de manejo de complicaciones o sospecha de resistencia antimicrobiana. En el Servicio de Hematología del CMN ISSSTE 20 Noviembre se han utilizado varios esquemas de antibióticos para este tipo de complicación. Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo, comparativo y retrolectivo de forma aleatorizada de casos de fyn atendidos entre 1994 y 2014. Se comparó los esquemas de amikacina+ceftriaxona, amikacina+ceftazidima, imipenem, cefepime y quinolonas. Se calificó como éxito >96 hrs afebril con resolución de foco infeccioso en caso de contar con uno identificado, el resto se consideraron fracasos al programa. Se estudiaron 493 episodios de neutropenia febril. La edad promedio fue de 38 años con límites de 16 a 92 años; la distribución de sexo fue ligeramente mayor para el sexo femenino. La patología más frecuente fue leucemia aguda con 445 de los 493 casos; 58.8% de estirpe linfoide y 31.5% mieloides. Se identificó foco de infección en 63.6%. El éxito se observó en 402 pacientes con 66 fracasos, 33 fallas y 33 defunciones por infección. 25 pacientes fueron eliminados: 13 por defunción por hemorragia, 6 por violación al protocolo, 2 por hipersensibilidad a algún antibiótico y 4 por abandono. Al realizar la comparación entre los diversos esquemas de antibióticos, el esquema con mayor tasa de éxito fue el de imipenem con 89.8% siendo también el de menor mortalidad asociada, posteriormente los esquemas de mayor éxito fueron quinolonas y amikacina+ceftriaxona con 82%. El antibiótico con menor tasa de éxito fue el de cefepime con 70% mostrando también la mayor mortalidad con 16.1%. Los factores de mal pronóstico con significancia estadística fueron identificación de foco infeccioso rectoanal o sepsis, mayor creatinina sérica final, menor cuenta de neutrófilos final y mayor número de días febriles. Los resúmenes suelen escribirse con 250 palabras. En las tesis, claro está, no hay limite. Pero ¿podrías reducirlo de las 400 actuales. Además podrías sistematizarlo en: Antecedentes, Material y Métodos, Resultados y Conclusiones.

2. Introducción

Se estima que el 80% de los pacientes con malignidades hematológicas que recibe quimioterapia cursaran con neutropenia febril en algún punto del tratamiento, con cifras de complicaciones severas del 35% y mortalidad entre el 5 y 18%. La neutropenia febril generalmente se asocia a procesos infecciosos y las guías americanas y europeas recomiendan antibióticos de amplio espectro para el manejo de este padecimiento, los esquemas indicados son en monoterapia o en combinación siempre y cuando se tenga cobertura de los patógenos más frecuentemente implicados haciendo el ajuste a los patógenos aislados y sus respectivas resistencias en cada hospital. ⁽¹⁻⁴⁾

3. Antecedentes

Fiebre y Neutropenia (FyN), ó neutropenia febril, se define como una temperatura oral $>38.5^{\circ}\text{C}$ o dos tomas consecutivas $>38^{\circ}$ en dos horas ó sostenida durante una hora, con cuenta absoluta de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/\text{L}$ o cuenta de neutrófilos mayor, si se espera que disminuya por debajo de aquella cifra en los próximos días. ⁽¹⁻²⁾

La aparición de FyN posterior a quimioterapia se espera en 10-50% de pacientes con tumores sólidos y en 80% de las malignidades hematológicas (leucemias agudas).⁽²⁻⁴⁾ La mortalidad supera a 5% en pacientes con tumores sólidos y $>11\%$ en neoplasias hematológicas. El pronóstico empeora si existe bacteremia por Gram - (18%) ^(1,3)

En la mayoría de los episodios de FyN no se identifica foco infeccioso documentándose sólo en 20-30% de los casos. ⁽²⁾ Los patrones de patógenos suelen variar en los diferentes hospitales; generalmente se acepta que, en las últimas décadas el tipo de gérmenes causales ha cambiado: antes eran más frecuentes por Gram -, ahora hay mayor asociación a Gram +. Así, la bacteremia, en 10-25% de los eventos, es causada por Gram + (20 a 70%), con *S. Aureus* y enterococos (20% y 50%).^(1-2,4) En la literatura latinoamericana, sin embargo, se informa mayor incidencia de Gram negativos, lográndose aislar estos gérmenes en un 52.2% mientras que los Gram + se han aislado en un 43% de los casos.⁽⁴⁻⁸⁾ En México, la prevalencia de gérmenes informada en los diversos Servicios de Hematología es muy variada ya que el Instituto de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán (INNCMSZ) ha registrado mayor número de Gram - con una incidencia que llega hasta 28% al igual que en un estudio del Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE donde se han realizado en los hemocultivos el patógeno más frecuente fue *E. Coli* con el 20%. Aun así, en nuestro Instituto, en un estudio de FyN de bajo riesgo del 2006 al 2008 la flora predominante fue *S. coagulasa* negativa, *S. viridans* y *S. epidermidis*; ⁽⁵⁻⁷⁾ por otra parte, en el Hospital General de México las bacteriemias se asociaron en 54.6% a Gram +; posiblemente esto se ha asociado a la ausencia de uniformidad en profilaxis con fluoroquinolonas.⁽⁴⁻⁸⁾ El resto de los patógenos comúnmente identificados son *S. coagulasa*-negativos, *S. Pneumoniae*, *S. Pyogenes*, *E. Coli*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *P. aureginosa*, *Citrobacter* sp, *Acinetobacter* sp y *S. maltophilia*.^(2,9) Existen estudios, de todas partes del mundo, en que se comunica incremento en la resistencia a los antibióticos con mayor presencia de bacterias productoras de beta lactamasas, enterococos resistentes a vancomicina y *S. aureus* metilino-resistentes. ⁽¹⁻²⁾

En México se han informado resultados en cuanto a la presencia de FyN en pacientes hematológicos. En el INNCMSZ, en enfermos con leucemia mieloide aguda, en un lapso de 2 años el FyN estuvo presente en 95.7%, con media de 1.78 eventos por paciente; el promedio de hospitalización, por episodio, fue de 18 días; se demostró bacteremia en 26.8% con predominio de *E coli*; la mortalidad global fue de 30.6%. Se relacionaron como factores de mal pronóstico edad >65 años, un único evento de FyN, falta de remisión y estancia en cuidados intensivos como reflejo de la gravedad del paciente. ⁽⁶⁾ En el 2011, el Hospital General de México se evaluaron 67 pacientes con leucemia aguda, sin discriminar la estirpe; la bacteremia predominante fue por Gram+ (43.6% versus 38.2 de Gram-); la bacteria con mayor prevalencia fue *S. epidermidis* sin

reportarse datos de asociación entre morbilidad y mortalidad según la enfermedad y el patógeno encontrado. ⁽⁷⁾

Se describen diversas maneras de clasificar a los pacientes con FyN en o bajo riesgo. Las guías de la ESMO (European Society of Medical Oncology) utiliza el índice pronóstico “*Multinational Association for Supportive Care in Cancer Scoring System*” donde se califica la severidad de los síntomas con un score final donde con más de 21 puntos se clasifica como FyN de bajo riesgo con tratamiento antimicrobiano oral y ambulatorio contra <21 puntos para mantener al paciente en hospitalización con antibióticos intravenosos de alto espectro. ⁽¹⁻²⁾ Los puntos son los siguientes:

Característica	Puntaje
Neutropenia febril asintomática o con síntomas leves	5
Ausencia de hipotensión (TA sistólica >90 mmHg)	5
Ausencia de Enfermedad pulmonar obstructiva crónica o su presencia pero sin requerir tratamiento	4
Tumores sólidos o malignidad hematológica sin infección fúngica previa como patología de base	3
Estado hídrico adecuado sin requerir soluciones intravenosas	0
Paciente ambulatorio	3
Edad <60 años	2

Otra manera más sencilla y ampliamente utilizada, con nivel de recomendación AII, es dividir el riesgo en base a la anticipación de la neutropenia considerándose neutropenia de alto riesgo en aquella que se espera duración >7 días, neutropenia profunda (<0.1 x10⁹/l) o presencia de comorbilidades; se considerará de bajo riesgo cuando la neutropenia se espera <7 días y no hay comorbilidades. ⁽²⁾ Estos tienen bastante peso en la mortalidad reportándose un porcentaje de 1.2% y 4.9% de mortalidad en FyN sin y con foco infeccioso documentado respectivamente contra 38.3% y 57.4% en aquellos pacientes con >4 comorbilidades. ⁽⁹⁻¹⁰⁾ Se dice que los procesos de fiebre y neutropenia febril de bajo riesgo tienen un porcentaje de morbilidades <5%. En el CMN 20 Noviembre ninguna muerte sucedió en todos los casos de bajo riesgo, durante un estudio realizado del 2006 al 2008 con protocolos de fluoroquinolonas o de amikacina-ceftriaxona permitiendo manejo ambulatorio en los primeros. En este estudio se consideró como neutropenia febril de bajo riesgo aquellos pacientes con leucemia aguda en remisión completa, ausencia de foco infeccioso demostrable, ausencia de comorbilidades y neutrófilos superiores a 0.1 x 10⁹/L con expectativa de recuperación hematológica en próximos 8 días. ⁽⁵⁾

El estudio inicial del paciente deberá incluir biometría hemática así como toma de cultivos sanguíneos periféricos y venoso central en caso de tener catéter en dicho sitio, radiografía de tórax y cultivo de especímenes que en donde se sospeche infección así como seguimiento de pruebas de función renal y hepática. ^(1-2,8) Se han utilizado otros estudios para evaluar riesgo y pronóstico en pacientes con FyN encontrándose que valores de proteína C reactiva <4 mg/dl con reducción del 30% tras antibioticoterapia tienen evolución favorable con resolución de fiebre

tras 72 hrs de establecido el tratamiento. De igual manera se han utilizado mediciones de procalcitonina, IL-6 e IL-8 sin embargo por el costo de los estudios estos no son recomendados de rutina. ^(3,11)

El manejo terapéutico de pacientes con FyN de alto riesgo se basa en la aplicación inmediata y empírica de antimicrobianos; esto indica que los resultados de cultivos, sus patrones de resistencia y la evaluación continua de los resultados clínicos, en el centro de atención, son el fundamento de tal conducta empírica. En este marco conceptual, se describen muchas posibilidades y recomendaciones para elegir el antibiótico adecuado. Existen meta-análisis comparando monoterapia con terapias combinadas y se concluye que la eficacia es equivalente (con nivel IA de evidencia), aunque fue claro en casos de FyN prolongados y en pacientes con bacteriemia donde la combinación de antibiótico B-lactámico con aminoglucósido se considera preferible.⁽¹⁾ Las guías IDSA (Infectious Diseases Society of America) recomiendan monoterapia con B-lactámico con efecto contra pseudomona como cefepime o ceftazidima o un carbapenémico o piperacilina/tazobactam con adición de otros antimicrobianos como fluoroquinolonas o aminoglucosidos en caso de manejo de complicaciones o sospecha de resistencia antimicrobiana.^(2,7) Existen ciertos efectos adversos a considerar para seleccionar un antibiótico tanto por la susceptibilidad del paciente como para vigilar su posible aparición. En los carbapenémicos, la toxicidad a nivel de sistema nervioso central con el uso de imipenem con tasa de <1% de crisis convulsivas en pacientes previamente sanos pero esta cifra se incrementa en pacientes con antecedente de afectación a nivel neurológico por lo que se restringe su prescripción en este tipo de pacientes. Estos datos se han reportado también con el uso de meropenem, aunque su tasa no se ha documentado se refiere como menor que con el uso de imipenem. ⁽¹²⁾ De las cefalosporinas recomendadas, la ceftazidima se relaciona en un 8% en elevación de transaminasas y deshidrogenasa láctica así como positivización en un 4% de la prueba de Coombs Directo mientras que la cefepime también se asocia con episodios de crisis convulsivas pero eso se reporta en pacientes con falla renal. ⁽¹³⁾ Hay algunas consideraciones a propósito del foco infeccioso identificado; en el caso de infecciones relacionadas a catéteres se recomienda uso de glicopéptidos por la vía infectada con tasas de éxito y conservación del catéter del 96% en adultos con reinfección a cuatro meses <8% con retiro de la línea indicado en caso de bacteriemia persistente, candidemia, infecciones por mycobacteria o por S. Aureus. Si se diagnostica neumonía se recomienda la agregación de un macrólido al manejo buscando cobertura contra Legionella y Mycoplasma así como altas dosis de sulfametoxazol-trimetoprim en caso de sospecha de P. Jirovecii. En casos de sepsis abdominal o pélvica se debe iniciar metronidazol. En el caso de lesiones vesiculares o datos de infección viral se deberá iniciar aciclovir con sustitución de este por ganciclovir solamente si hay sospecha de infección por citomegalovirus. ⁽¹⁾ En caso de alergia a B-lactámicos se puede utilizar, con nivel de recomendación IIA, ciprofloxacino con clincamicina o azitromicina con vancomicina. ⁽²⁾

La progresión de antibióticos, con glicopéptidos, se recomienda en base a los resultados de cultivos o, de manera empírica, si la fiebre persiste por >48 horas^(1-2,14) El rol de los glicopéptidos se sustenta en un meta-análisis de 14 estudios aleatorizados controlados donde se estudió la administración empírica de vancomicina a pacientes con neutropenia febril secundaria a uso de quimioterapia con persistencia de fiebre >48 horas; aunque no hubo diferencia significativa en la sobrevida, las tasas de éxito fueron mayores si se agregaban antes de 72 hrs de persistir febril (1812 eventos con OR 1.63 95% IC 1.17 a 2.28) sobre todo en aquellos pacientes con episodios

de bacteriemia (457 episodios con OR 1.8 95% IC 1.23 a 2.63) ⁽¹⁴⁾ En el caso de sospecha de enterococos resistentes a vancomicina se recomienda el uso de linezolid. ⁽²⁾

Se considera riesgo para candidiasis diseminada la neutropenia prolongada la cual suele mostrarse en pacientes con malignidades hematológicas quienes se mantienen en terapia mieloablativa. Esta puede diagnosticarse por medio de hemocultivos sin embargo ante la tardanza de crecimiento y reporte de estos, la recomendación es el inicio de terapia empírica antifúngica en casos de fiebre persistente después de 4-7 días de uso de antibióticos de amplio espectro. ^(1-2,4) El tratamiento se recomienda con anfotericina b liposomal o caspofungina como manejo de primera línea. El uso de fluconazol se limita a aquellos pacientes con bajo riesgo de aspergillosis invasiva y en aquellos hospitales donde no haya reportado Candida resistente a los azoles. ⁽¹⁾

El uso de factores de crecimiento de colonias de granulocitos o monocitos-granulocitos es recomendado en aquellos pacientes en quienes se espera aparición de fiebre y neutropenia en más >20% ya que se ha observado reducción en la aparición de FyN y mortalidad en general. ^(2,4) Su eficacia es controversial y no es recomendado por la IDSA ⁽²⁾

El seguimiento deberá hacerse con pruebas de biometría hemática y función renal hasta que el paciente se presente afebril y con cuenta de neutrófilos $>0.5 \times 10^9/l$. En el caso de continuar afebril por >48 hrs sin patógeno identificado se recomienda la suspensión de antibióticos y en el caso de aislamiento microbiológico deberá continuarse terapia específica para dicho microorganismo. Se recomienda, con nivel IIA, continuar terapia antibacteriana en aquellos pacientes afebriles que se encuentran posteriores a altas dosis de quimioterapia por 10 días o en caso de mantenerse con adecuada absorción gastrointestinal y clínicamente estables se puede suspender la terapia con antibióticos y pasar a profilaxis con fluoroquinolonas orales hasta recuperación de neutropenia. ⁽¹⁻²⁾

4. Justificación

La incidencia de FyN en pacientes con trastornos hematológicos es muy elevada (92%) asociándose a hospitalizaciones prolongadas, retraso en la administración de los protocolos de quimioterapia y alta mortalidad. La fiebre y neutropenia generalmente se asocia a procesos infecciosos que requieren tratamiento antimicrobiano específico, de tal manera que existen diversos esquemas de tratamiento recomendados por la IDSA (Infectious Diseases Society of America) y por la ESMO (European Society of Medical Oncology).

En el Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre se ha establecido, en el Manual de Procedimientos actual, dos programas de tratamiento antimicrobiano, los cuales se asignan, en forma aleatoria. Como en programas anteriores, se requiere de una evaluación periódica, que ahora les corresponde. Además de tal estimación de su eficacia se requiere evaluarlos, simultáneamente, con programas anteriores y proponer programas sustitutos, si se encuentra necesario y factible.

Aunque cada hospital debe tener sus propios protocolos, en relación con la flora existente, el conocimiento de los distintos programas usados en el Servicio, y su eficacia, puede contribuir a instrumentar el manejo de la neutropenia febril en otros hospitales.

5. Objetivos

Objetivo General

Identificar y comparar la tasa de éxito de los esquemas de antibióticos utilizados para el manejo de pacientes con neutropenia febril de alto riesgo atendidos en el Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre.

Objetivos Específicos

En pacientes con Neutropenia Febril:

- Averiguar la frecuencia de defunción en pacientes con neutropenia febril.
- Identificar las causas de defunción
- Reconocer los gérmenes más frecuentes y su perfil de sensibilidad a los antibióticos.
- Determinar cuáles son los factores con implicación pronóstico.
- Identificar reacciones colaterales que motiven el retiro de los antibióticos

6. Material y Métodos

El estudio fue retrospectivo, observacional, comparativo y longitudinal. Se analizaron los expedientes y hojas de seguimiento de pacientes atendidos en el Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre", de enero de 1994 a diciembre de 2014. Todos los enfermos fueron manejados de acuerdo al siguiente protocolo para manejo terapéutico de FYN:

Criterios de inclusión.

- Mayores de 15 años de edad
- Menos de $0.5 \times 10^9/L$ neutrófilos absolutos
- Pueden ser menores de $1.0 \times 10^9/L$ si se anticipa que descenderán en el curso de los próximos 7 días por el uso reciente de quimioterapia
- Con fiebre superior a $38^\circ C$ en las últimas 24 horas, de manera continua o con más de una elevación al día, no asociada a la aplicación de hemoderivados, medicamentos o actividad de la leucemia.
- Sin fiebre pero con un foco infeccioso evidente.
- Aceptación mediante Carta de Consentimiento.

Criterios de exclusión

- Tener antecedente de intolerancia a algunos de los antibióticos programados que se usarán.
- Haber recibido alguno de los antibióticos programados, en el curso de los últimos siete días.
- Con datos de infección por *P. jirovecci*
- Tener antecedentes de afectaciones a sistema nervioso central que desencadenaran crisis convulsivas.

Criterios de eliminación

- Quienes decidan abandonar el Programa terapéutico.
- Defunción por causas ajenas a la neutropenia febril

La temperatura se tomó de forma axilar y se midió por personal de enfermería dos veces por turno. Los estudios se tomaron de acuerdo al siguiente calendario:

ESTUDIO	Inicial	Veces por semana
Biometría hemática	Si	2
Creatinina	Si	1
Depuración de creatinina	Si	1
Exudado faríngeo	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

A partir del día 7 de uso de antibióticos, en caso de que el paciente se mantuviera febril de incluyeron cultivos para hongos y según el criterio del equipo médico tratante broncoscopio y TAC de abdomen en búsqueda de micosis profundas. A la segunda semana se valoró la toma de radiografía de senos paranasales.

Todos los pacientes recibieron colutorios con Nistatina 500,000 Unidades en colutorios cada 4 horas así como colutorios de bicarbonato y Factor estimulante de Colonias de Granulocitos (FEC-G) a partir del día 1 del tratamiento hasta incremento de la cifra de neutrófilos $> 1 \times 10^9/L$.

Todos los pacientes debían estar en aislamiento protector en cuarto individual.

Uso de Antibióticos y Decisión de Protocolo Terapéutico

Bajo cualquier protocolo de antibiótico seleccionado (ver esquemas abajo), si en el curso de 3 días la fiebre persistió se agregó Vancomicina 30 mg/Kg/día IV, dividida en cuatro dosis cada 6 horas. De no haberla se sustituyó con linezolid o teicoplanina. La dosis de linezolid fue de 600 mg dos veces al día y de la teicoplanina 400 mg cada 12 horas los primeros 4 días y posteriormente 400 mg cada 24 horas.

Si en el curso de siete días la fiebre persistió, al día 8 del tratamiento se agregó anfotericina 1 mg/Kg/día. En caso de evidencia objetiva de micosis sistémica se empezó cuando se definió su diagnóstico, con base en los criterios siguientes:

	Criterios del Huésped	Criterios de Clínica y/o Imagen	Criterios de Cultivos y/o Microscopia
Micosis	< 500 neutrófilos	Infección de vías respiratorias inferiores	Hemocultivo
Probada: >2 criterios de las categorías de huésped + >2 criterios de clínica y/o imagen + >1 criterio de cultivo y/o microscopia	Fiebre > 96 horas	TAC con hallazgos de micosis	Expectoración
	Enfermedad injerto contra huésped	Sinusitis	Lavado Bronquial
		Úlceras Nasales	Líquido Cefalorraquídeo
Probable: >1 criterio de huésped + >1 criterio de clínica y/o imagen + ≥ 1 criterio de cultivo y/o microscopia	Uso de corticoesteroides >21 días	Meningitis	Lavado Sinusal
		Corioretinitis	Dos orinas sin sonda
		Endoftalmitis	Biopsias
Posible: 1 criterio de huésped + >1 criterio de clínica y/o imagen		Micosis Mucocutánea	

El empleo mínimo de antibióticos fue de 5 días. La suspensión se hizo después de 96 horas sin fiebre y en ausencia de foco infeccioso evidente.

Protocolos de antibióticos

Al presentarse un evento de neutropenia febril se seleccionó uno de los siguientes protocolos de forma aleatorizada.

- A. Imipenem 50 mg/kg/día vía intravenosa dividido en 3 dosis aplicadas cada 8 horas;
- B. Amikacina 15 mg/kg/día vía intravenosa a goteo continuo y 30 mg/kg de ceftriaxona vía intravenosa cada 12 horas;
- C. Amikacina - ceftazidima: Amikacina 15 mg/kg/día vía intravenosa a goteo continuo y ceftazidima 30 mg/kg vía intravenosa cada 8 horas;
- D. Cefepime 2 gr vía intravenosa cada 8 horas;
- E. Quinolonas: Moxifloxacino 800 mg al día, levofloxacino 750 mg vía oral o vía intravenosa al día, o gatifloxacino 800 mg al día.

Las dosis de antibióticos se ajustaron de acuerdo a la depuración de creatinina cuando esta fue inferior a 60 ml/min.

Definición de Eventos

- Curación: Desaparición de la fiebre por más de 96 horas continuas con el protocolo original de antibióticos
- Falla: Persistencia de la fiebre por más de 14 días, con el protocolo original de antibióticos, cambio o adición de un antibiótico por persistencia de la fiebre y resultados de los cultivos o defunción asociada a proceso de neutropenia febril.
- Eliminado: Quienes decidan abandonar el estudio o fallezcan por causas ajenas a la infección o suspensión el tratamiento por efectos secundarios de los antibióticos usados (sólo para criterio de seguridad)

Definición de Variables

Variable	Definición Conceptual	Tipo	Unidad de Medida
Expediente	Expediente del paciente	Nominal	Serie de expediente clínico del paciente con episodio evaluado
Sexo	Genero del paciente	Nominal	Femenino Masculino
Edad	Edad del paciente	Cuantitativa	Años
Ingreso	Fecha de ingreso a evento de neutropenia febril.	Cuantitativa	Fecha
Patología hematológica de base	Enfermedad del paciente al momento de presentar neutropenia febril.	Nominal	Leucemia linfoblástica aguda Leucemia mieloide aguda Anemia aplasica severa Leucemia mieloide crónica fase blástica Síndrome mielodisplásico Mieloma múltiple Linfomas

Días post quimioterapia	Días posteriores a última aplicación de quimioterapia	Cuantitativa	Días
Días con fiebre	Días con fiebre previo a inicio de antibioticoterapia	Cuantitativa	Días
Temperatura máxima	Temperatura máxima registrada al inicio de antibioticoterapia	Cuantitativa	Grados centígrados
Neutrófilos iniciales y finales	Cuenta de neutrófilos en sangre periférica al inicio y final de antibioticoterapia	Cuantitativa	Células por 10 ⁹ xL
Creatinina inicial y final	Creatinina sérica al inicio y final de antibioticoterapia	Cuantitativa	Mg/Dl
Sitio/infección	Foco infeccioso identificado por síntomas o signos al inicio del protocolo de FyN	Nominal	Vías respiratorias superiores Vías respiratorias inferiores Abdomen Rectoanal Catéter venoso Colitis Sepsis Vías urinarias Amebiasis Tejidos blandos.
Etiología infecciosa	Gérmenes aislados en la toma de cultivos del protocolo de FyN.	Nominal	Germen identificado.
Programa usado	Antibióticos utilizados según la rama de protocolo de FyN elegido.	Nominal	Programa antimicrobiano usado.
Progresión a glucopeptido	Progresión de protocolo de antibioticoterapia a un glucopeptido ante persistencia de fiebre > 3 días	Nominal	No Vancomicina Otro
Antimicótico	Progresión de protocolo de antibioticoterapia con un antimicótico ante persistencia de fiebre > 7 días	Nominal	Anfotericina Voriconazol Caspofungina Fluconazol

Causa eliminación	Causa de eliminación de protocolo de estudio	Nominal	Violación a protocolo Defunción por Hemorragia Hipersensibilidad Cuidados Paliativos
Destino final	Destino al final del estudio	Nominal	Éxito Falla Eliminación
Causa defunción	Causa de defunción del paciente durante protocolo de FyN.	Nominal	Hemorragia Infección Otra

Análisis de Variables

El objetivo principal del estudio fue el destino final de cada evento de neutropenia febril, según se describen. Se analizaron como variables independientes sexo, edad, fecha de inclusión al protocolo de FyN, patología de base, temperatura inicial, cuenta de neutrófilos iniciales, creatinina inicial, sitio de infección localizado, gérmenes aislados y protocolo de antibióticos empleado.

Las variables dependientes examinadas fueron el evento final de cada protocolo de antibióticos, la progresión de los programas a glucopéptidos y antimicóticos, los días de persistencia febril, creatinina final y cuenta de neutrófilos final.

Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics v.220 para Windows. El análisis descriptivo se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión. La comparación de protocolos antimicrobianos se hizo inicialmente con prueba K de Smirnov para identificar el comportamiento de la información y de acuerdo a los resultados se realizó la comparación con prueba t de student para variables cuantitativas y para variables nominales Chi2. Para analizar factores pronósticos se realizó un análisis multivariado por prueba de Kruskal Wallis para las variables ordinales no paramétricas y en aquellas variables escalares se realizó prueba de ANOVA. Consideraremos significancia estadística con un valor de $p < 0.05$.

7. Resultados

Se estudiaron 493 episodios de neutropenia febril. La edad promedio fue de 38 años con límites de 16 a 92 años; la distribución de sexo fue ligeramente mayor para el sexo femenino. La patología más frecuente fue leucemia aguda con 445 de los 493 casos; 58.8% de estirpe linfoide y 31.5% mieloide. Casi la mitad de los pacientes (48%), recibían quimioterapia al momento de su ingreso al protocolo, mientras que 13.4% se encontraban en los días 1 a 5 posterior a última dosis de quimioterapia, 26.2% de 6 a 10 días y finalmente 12.2% se encontraban a más de 10 días de la última aplicación de quimioterapia. Al realizar el análisis estadístico no se encontró diferencia para las poblaciones estudiadas ($p > 0.08$). La población y los sitios de infección identificados según cada uno de los programas se describen en las figuras 1 y 2.

En total, se observó que en 42.8% de los pacientes no se identificó un foco infeccioso mientras que se encontró foco infeccioso en 55.4% a 63.6% en los diferentes programas. Su distribución se encuentra la figura 2.

En base a los reportes de cultivos tomados a vías aéreas superiores se encontró que los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron aquellos propios a la flora saprofita siendo el más frecuente *S. coagulasa* negativa con un total de 82 episodios, posteriormente *S. viridans* y *S. beta hemolítico* con 27 y 19 casos registrados. Independientemente del microbio aislado, donde más se detectaron organismos fue en la rama de amikacina/ceftazidima con 122 episodios posteriormente la rama de quinolonas con 41 episodios y 23, 20 y 19 casos para las ramas amikacina/ceftazidima, imipenem y cefepime respectivamente. En la figura 3 se muestran los patógenos aislados por cada rama de antibiótico utilizado.

Los gérmenes aislados en sangre lo fueron de una muestra tomada en la vena o del catéter central. Los más frecuentes fueron *S. aureus* y *S. epidermidis* con 9 y 8 casos respectivamente. La rama con mayor detección de hemocultivos positivos fue amikacina/ceftriaxona con 13 casos, posteriormente en orden de frecuencia las ramas cefepime, imipenem, quinolonas y amikacina/ceftazidima con 11, 9, 6 y 3 casos respectivamente. El desglose de patógenos por protocolo utilizado se muestra en la figura 4.

En orina solamente se aisló algún patógeno en 7 pacientes siendo en todos gérmenes gram negativos. Solamente en un paciente se aisló *S. viridans* siendo el único urocultivo con un gram positivo.

Ante la flora residente habitual en el humano, el segundo lugar donde más gérmenes se aislaron fue en coprocultivos siendo el más frecuente *E. Coli* en 63 casos. Posteriormente, *E. Histolytica* en 40 ocasiones. En total se aislaron 137 microbios en este medio de cultivo siendo, en orden de frecuencia, 63, 31, 22, 13 y 8 casos para las ramas amikacina/ceftriaxona, imipenem, quinolonas, amikacina/ceftazidima y cefepime respectivamente. El desglose de los microorganismos aislados por cada rama se presenta en la figura 5.

Se presentaron abscesos rectoanales en 20 pacientes y abscesos en otros sitios en 9 pacientes. Para ambos focos infecciosos el patógeno más frecuentemente aislado fue *E. coli* y nuevamente

la rama con mayor número de casos detectados fue amikacina/ceftazidima para los dos sitios de infección. En las figuras 6 y 7 se separan los microorganismos presentes según cada rama de antibióticos para ambos sitios de infección.

La detección de micosis fue en 14 pacientes siendo el 2.8% de los pacientes presentándose en 13.4% de los pacientes en el programa de imipenem, 0.8% en el programa de amikacina/ceftazidima, 17.4% para el protocolo de amikacina/ceftriaxona, 4.8% para las quinolonas y finalmente en 1.8% para aquellos ingresados al protocolo de cefepime. El hongo con mayor aislamiento fue *Candida Sp* con 12 pacientes siendo el sitio más frecuente donde se detectó por medios de cultivos las vías aéreas superiores.

Al medir la creatinina al final del protocolo ningún paciente mostró niveles elevados. Los días con fiebre al final del protocolo tuvieron una media de 4.88 (DE 3.9 IC 95% 4.53-5.23) sin tener gran diferencia entre las diversas ramas ($p=0.058$). El protocolo con mayor número de días febriles fue amikacina/ceftriaxona con 5.44 (DE 4.1 IC 95% 4.71-6.18) y la menor imipenem con 4.29 días (DE 3.3 IC 3.76-4.82) ambas con un valor de p de 0.05.

La progresión de los protocolos al uso de glucopéptidos tras la persistencia de fiebre por más de 96 horas se observó en un 51.1%. El porcentaje de progresión a vancomicina fue de 47%, 59%, 37%, 52% y 48% y de linezolid de 9%, 1%, 21%, 5% y 2% para los protocolos imipenem, amikacina/ceftriaxona, amikacina/ceftazidima, quinolonas y cefepime respectivamente ($p=0.00$ aquí doctor, ese fue el número que arrojó el SPSS, sin más decimales).

El uso de antimicóticos, fuera por detección de infección micótica o por progresión del protocolo de neutropenia febril ante persistencia de fiebre por más de 7 días, se realizó en 26% de los pacientes. Los dos programas con mayor número de progresión fue la rama cefepime con 26.8% e imipenem con 26.7%. En la figura 8 se muestra la distribución del uso de antimicótico según el protocolo antibacteriano inicial y el antimicótico al cual se escaló el esquema.

Se obtuvo éxito en 402 pacientes con 66 fracasos, 33 registrados como fallas y 33 como defunción por infección. 25 pacientes fueron eliminados: 13 por defunción por hemorragia, 6 por violación al protocolo, 2 por hipersensibilidad a algún antibiótico y 4 por abandono. Al realizar la comparación entre los diversos protocolos de antibióticos, el que contó con mayor tasa de éxito fue el de imipenem con casi 90% siendo también el que menor mortalidad asociada tuvo. Con una marcada diferencia, el esquema que menor tasa de éxito presentó fue el de cefepime con 70% mostrando también la mayor mortalidad con 16.1%. Las respuestas a los diferentes protocolos se exponen en la figura 9.

Ante la marcada diferencia del éxito de la rama cefepime en comparación a las otras 4 ramas se recalculó el valor de p excluyendo esta rama de la ecuación mostrando un valor de 0.26 siendo así la diferencia no significativa entre los restantes protocolos.

Al analizar factores que pudieran tener valor pronóstico, antes de iniciar antibióticos, se observó que las variables con significancia estadística en el éxito del programa fueron los días posquimioterapia y el sitio de infección con valor de $p < 0.0001$. Se documentó un valor pronóstico negativo para aquellos pacientes con más de 6 días de recibir quimioterapia con mortalidad del 16.4% en los pacientes que ingresaron a FyN en los primeros 6 días. Respecto a

los sitios de infección, los pacientes sin foco identificado lograron éxito en un 88.2% con falla en 4.7% y defunción solo en 3.8% mientras que los sitios con mayor porcentaje de defunción, en orden descendente fueron las infecciones rectoanales, sepsis y colitis con una mortalidad del 22.2%, 17.9% y 11.1% respectivamente. El resto de los sitios de infección identificados cursaron con mortalidad menor al 8%.

Las variables que tuvieron relevancia pronostica durante la evolución del protocolo de FyN fueron la creatinina sérica final, la cuenta de neutrófilos finales y los días con fiebre. Aquellos pacientes que obtuvieron éxito contaron con promedio de creatinina de 0.7 (0.71-0.76 DE 0.26) neutrófilos al final del protocolo de $1.9 \times 10^9/L$ (1.62-2.26 DE 3.1) y cursaron con 4 días febriles (3-4 DE 3). Los pacientes que fallecieron mostraron promedio de creatinina de 1.2 (0.94-1.5 DE 0.8) granulocitos finales de $1.3 \times 10^9/L$ (0.3-2.3 DE 2.7) y 7 días de fiebre (5-8 DE 5).

Se evaluó además la progresión de los esquemas con uso de vancomicina u otro glucopéptido mostrando un riesgo relativo para defunción de 1.0 (IC 0.5-2.1); así como el uso de algún antimicótico con un riesgo relativo de muerte 2.37 (IC 1.16-4.85) donde se observó que la progresión a antimicóticos es un factor pronostico adverso para la defunción.

8. Discusión

Este estudio cumple con el objetivo principal de comparar diversos protocolos de antibióticos empleados en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo en una muestra aleatorizada del registro de 20 años en el Servicio de Hematología. Al comparar los 5 programas de antibióticos más utilizados se observó una mayor tasa de éxito en la monoterapia con imipenem compartiendo resultados similares con los protocolos de monoterapia con quinolonas y la combinación amikacina más ceftriaxona mientras que se presentó una diferencia amplia respecto a los otros dos protocolos con significancia estadística para esquema con cefepime. En estos dos programas se demostró falla en >10% siendo la rama cefepime la que tuvo mayor mortalidad considerándose así la opción con menor efectividad y mayor mortalidad de los 5 regímenes antimicrobianos utilizados. Esta información es consistente con las recomendaciones internacionales donde se indica la terapia empírica a base de monoterapia con carbapenémico o combinación de un beta lactámico con un aminoglucósido más no corresponde a la recomendación de monoterapia con un beta lactámico con especificidad antipseudomona como lo indican las últimas guías de la IDSA, ESMO y ASCO en cuestión de monoterapia con cefepime o incluso ceftazidima, también recomendado, ya que en nuestra población de estudio ceftazidima fue el segundo antimicrobiano con menor efectividad pese a su combinación con amikacina.^(1,2,9)

La terapia empírica con cefepime como primera línea, y monoterapia, en el manejo de la neutropenia febril ha sido controversial durante los últimos años. A principios de la década del 2000 se presentó como la primera cefalosporina de cuarta generación con un uso prometedor por la cobertura de amplio espectro para bacterias Gram-positivas y Gram-negativas así como por la actividad contra *P. aureginosa* similar a ceftazidima con concentraciones mínimas inhibitorias similares a la vancomicina para *S. aureus* y *S. viridans*.⁽¹³⁾ Los reportes de éxito en diversos estudios experimentales iban de 40 a 82% como monoterapia hasta 93.2% como protocolo con escalamiento con otros antibióticos.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Por otro lado, diversos meta-análisis coinciden con nuestra experiencia de que cefepime como monoterapia se relaciona con mayor mortalidad con un riesgo relativo hasta de 1.44 comparado con ceftazidima, carbapenémicos o piperacilina/tazobactam con riesgo de mortalidad a 30 días de 1.37 y un promedio de mortalidad de 26%.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾ Otro punto en desventaja para el cefepime es la falta de cobertura contra *Enterococcus spp* ya que cuentan con resistencia a los efectos de los antibióticos de acción en pared celular por lo que los regímenes ideales para estos patógenos es la combinación de dos agentes, ya sea ceftriaxona con ampicilina o un agente de acción a pared celular, como las cefalosporinas, en combinación con un aminoglucósido como la amikacina.^(19,20)

Pese a no tener valor de *p* significativo, es de notar la diferencia entre los esquemas de amikacina/ceftriaxona contra amikacina/ceftazidima esperándose mayor efectividad con este último ante la cobertura de *P. aureginosa* por parte de ceftazidima que no tiene la ceftriaxona. Sin embargo, los resultados contradicen eso. La primera causa aparente es la baja frecuencia de aislamiento de este germen en los pacientes registrados así como la probable alta sensibilidad de *P. aureginosa* a la amikacina en nuestro Centro Médico pese a las múltiples

resistencias antibacterianas en *Pseudomona* registrada durante los últimos años. ^(2,19,20) Este dato deberá confirmarse con los antibiogramas registrados en el Servicio de Microbiología del CMN ISSSTE 20 de Noviembre.

En nuestro estudio se demostró que no hay utilidad en el uso de cefepime como monoterapia, sin embargo, ante los datos arriba comentados se abre el cuestionamiento si la combinación de cefepime con amikacina podría mostrar mejores tasas de respuesta que las terapias duales analizadas. En un estudio abierto aleatorizado en 40 pacientes con neutropenia febril con neoplasias malignas hematológicas como patología de base, se comparó la monoterapia de cefepime contra ceftazidima (ambos dosificados a 2 gr IV cada 12 horas) observándose una tasa de éxito de 60% para el brazo de cefepime y 55% para el brazo de ceftazidima ($p= >0.05$).⁽¹⁵⁾ Esto defiende la recomendación del uso cefepime con amikacina en casos de neutropenia febril de debut complicado (inicio con neumonía o hipotensión).⁽²⁾

La tasa global de éxito de nuestros programas de FyN fue de 81.5%. En comparación a los reportes internacionales, nuestra tasa general de defunción de 6.69% es equiparable a aquella reportada en países desarrollados y de Latinoamérica la cual se refiere de 7 a 11 % ^(3,21-23) y mucho menor comparado con otros países subdesarrollados e incluso menor a otros centros de atención en México donde las tasas de mortalidad van de 13.5 hasta 39%.^(6,24,25)

En base a la progresión de los protocolos a combinación con glicopéptidos, podemos decir que si bien el programa de amikacina/ceftriaxona es el segundo esquema con mayor tasa de éxito su efectividad en tiempo es menor que los otros programas al ser la rama con mayor número de días con fiebre y por lo mismo, el programa con mayor porcentaje de progresión a vancomicina o linezolid. El protocolo con menor progresión fue cefepime seguido por imipenem considerándose, ante la incrementada mortalidad en uso de cefepime, la rama de imipenem como aquella con mayor eficacia y efectividad.

La recomendación de escalar los protocolos antimicrobianos al uso de algún antifúngico está basada en la persistencia de fiebre ante el riesgo asociado a la neutropenia de larga duración con infecciones de tipo micóticas más no al uso de algún antibiótico como terapia inicial por lo que la tasa de progresión a antimicótico no se valoró como un factor de efectividad en los antimicrobianos si no como un dato general de nuestra población en estudio. ^(1,3,20) Se hace esta aclaración ya que la rama imipenem fue la que mayor progresión a uso de antimicóticos presentó, sin embargo fue la rama con el menor número de días febriles siendo el uso de antimicóticos asociado a la detección clínica de focos fúngicos. Valdrá la pena realizar una investigación específica sobre el uso de terapia profiláctica y empírica antimicótica en nuestro Servicio.

Respecto a los gérmenes encontrados, en comparación a lo estudiado en el 2005 en nuestro Centro Medico, se observa que se mantienen las vías aéreas como el sitio más frecuente de infección y con el mismo patógeno mostrando la diferencia que ahora en hemocultivos se reportó mayor porcentaje para gram positivos y una franca reducción en el aislamiento de *E. coli* siendo lo esperado ante el uso de profilaxis antimicrobiana con quinolonas. ^(4,5,7,8) Llama la atención la presencia de *S. maltophilia* en tercer lugar de frecuencia en hemocultivos, especies antes consideradas raras, dato consistente con un segundo estudio realizado en el Hospital General de México donde en este tipo de pacientes se aisló *S. maltophila* en 4.2%. ⁽⁷⁾ Esto nos

realza la importancia en la vigilancia sobre este germen y en mantener alta sospecha para así iniciar pronto tratamiento empírico con trimetoprim-sulfametoxazol ya que es el antibiótico que mayor sensibilidad *in vitro* ha demostrado, y de manera más importante, se ha documentado en pacientes de nuestro Servicio una mortalidad de hasta 75% en ausencia de manejo con dicho antibiótico. ^(27,28)

Comparando el historial de nuestro Servicio, en el 2005 se publicó un estudio realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el área de Hematología comparando gatifloxacino contra la combinación ceftriaxona/amikacina como protocolo para neutropenia febril en pacientes con leucemia aguda con tasas de éxito para ambas ramas del 90%.⁽⁸⁾ A 10 años de dicho estudio podemos aseverar que la tasa de éxito en los programas de neutropenia febril ha disminuido siendo el imipenem el único antibiótico con tasa de éxito cercana a ese 90% previamente reportado lo que nos habla indirectamente de un incremento en las resistencias bacterianas. Si bien una de las estrategias para evitar el incremento en la resistencia es la escalación o de-escalación de los antibióticos otra estrategia es la rotación de antibióticos. Un estudio prospectivo durante 20 meses en pacientes con malignidad hematológica y neutropenia febril documentó que cambiando su protocolo de cefepime exclusivamente a un plan de rotación mensual entre cefepime, piperacilina/tazobactam, ciprofloxacino y meropenem se logró una reducción de resistencia en bacterias gram negativas de 8.5 a 0.9%.⁽²⁹⁾ Con esto los investigadores le dieron importancia a la estrategia de tener diversas opciones de terapias empíricas con mismos niveles de efectividad para mantener en el control de las resistencias antibacterianas. En el caso de nuestro protocolo de FyN se justifica así el mantener un plan rotatorio de los 4 protocolos que demostraron adecuada efectividad.

En lo que respecta a los efectos adversos, no se detectó alguna reacción que motivara el retiro de los antibióticos. Hablando específicamente de la nefrotoxicidad, se observaron cifras de creatinina con tendencia al descenso en todos los protocolos. Solamente la creatinina inicial mostró diferencia con valor no significativo, esto asociado a eventos aislados de pacientes con creatinina inicial > 3 mg/ml sin que tuviera repercusión en el resultado de cada protocolo por lo que no se tomó para estudios posteriores.

Como objetivos secundarios se buscaron aquellas características en los pacientes que nos orientaran como factores pronósticos para éxito o fracaso. Una de las variables con valor pronóstico negativo fue los días de postquimioterapia al ingreso del protocolo siendo mayor la mortalidad en quienes mostraron ingreso en etapas tempranas de quimioterapia lo cual es consistente al resultado también significativo de mayor mortalidad en quienes se encontraban aun con neutropenia al final del protocolo.

Respecto al sitio de infección se puede esperar mayor riesgo de mortalidad en aquellos pacientes que cursen con procesos que involucran patógenos gram negativos ya que entre los sitios de mayor mortalidad se encontró las infecciones rectoanales y las colitis por lo que será importante continuar con la profilaxis con fluoroquinolonas como ya se comentó, se ha asociado con el decremento de infecciones por estos gérmenes. ^(5,7)

Contrario a lo que se esperaría, ni la edad ni el diagnóstico basal hematológico tuvo peso estadístico en la evolución de los pacientes.

Hablando también de factores pronósticos, aquellas variables que deberán ser de mayor vigilancia durante la evolución de los pacientes son los cambios en la función renal secundario a choque y el tiempo en obtener recuperación hematológica al ser los factores que mayor peso tuvieron en el desenlace de los pacientes estudiados. Tal como era de esperarse la otra variable con significancia estadística fue los días de fiebre siendo una relación clara que a mayor número de días con fiebre menor tasa de curación. Esto puede traducirnos colonización por diversos gérmenes o bien de resistencias antimicrobianas.

Dentro de la población no se detectó alguna reacción adversa que motivara el retiro de los antibióticos. Respecto a la nefrotoxicidad, se observó en general, cifras de creatinina con tendencia al descenso en todos los esquemas. Respecto a esta variable, la creatinina inicial mostró diferencia con valor no significativo, esto asociado a eventos aislados de pacientes con creatinina inicial > 3 mg/ml, sin repercusión en el resultado de cada esquema por lo que no se tomó para estudios posteriores.

En base a los resultados demostrados y la bibliografía revisada se sugiere el uso de combinación de amikacina con cefepime como otra rama para FyN de alto riesgo sin embargo. Es importante mencionar que aun así el costo beneficio de estas combinaciones sería bastante debatible. Según los costos de los medicamentos referidos para el ISSSTE en marzo del 2016, un día de esquema de amikacina/ceftriaxona es tres veces más económico que un día de amikacina/cefepime. ⁽²⁶⁾ El beneficio será comparar un nuevo esquema con el que podrá buscarse un incremento en la tasa de éxito global la cual descendió 8.5% en los últimos 10 años haciendo la aclaración que el 90% registrado en el 2005 fue tanto para FyN de alto como de bajo riesgo.

9. Conclusiones

No existe diferencia significativa entre la tasa de éxito de los protocolos de imipenem, amikacina/ceftriaxona, amikacina/ceftazidima y quinolonas en los pacientes con neutropenia febril en nuestro Servicio mostrando tasas de éxito mayores de 75% con cualquiera de estos 3 esquemas. Por el contrario la rama de cefepime mostró una amplia diferencia siendo aquella con mayor mortalidad por lo que su uso no se recomienda en nuestra población.

Ninguno de los protocolos empleados mostró efectos adversos que obligaran su retiro considerándose esquemas seguros de emplear.

El factor de mayor peso como pronóstico de fracaso es el tiempo que el paciente cursa con citopenias profundas con relación también al día postquimioterapia en que inicia protocolo de neutropenia febril.

Se deja como propuesta la combinación de amikacina con cefepime como una nueva opción en las ramas de tratamiento para neutropenia febril a evaluar su beneficio sobre el incremento en el costo comparado con otras ramas antimicrobianas.

Estos datos deberán ajustarse a la práctica del Servicio de Hematología buscando complementarse con las sensibilidades antibacterianas que se reporten por el Servicio de Laboratorio en Microbiología.

10. Bibliografía

1. Naurois J, Novitsky-Basso I, Gill MJ, Marti Marti F, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2010; Supplement 5: v252-v256.
2. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Mullen CA, Raad II, Rolston KV, Young JH, Wingard JR. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America.. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(4): e56-e93.
3. Arencibia Núñez A. Neutropenia febril: convertir el bajo riesgo en cero riesgo. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Medicina Transfusional* 2009; 25(2): 29-33.
4. Bardossy AC, Petiti HG, Safar NL, Zlocowski JC, Zárata AH. Neutropenia febril: agentes etiológicos y respuesta a antibiótico terapia empírica en el Hospital Privado SA-Centro Médico de Córdoba durante 2006-2007. *Experiencia Médica* 2011; 29(1): 5-15.
5. López-Hernández MA, Herrera-Alvarez W, Sibaja-Nieto L, Alvarez-Vera JL. Neutropenia Febril de Bajo Riesgo; Amikacina-Ceftriaxona ó Fluoroquinolonas orales. *Medicina Interna de México* 2010; 26 (30):219-225.
6. Ugarte Torres A, Villasís Keever A, Hernández Bribiesca M, Crespo Solis E, Ruiz Palacios y Santos GM, et al. Utilidad de la profilaxis con fluoroquinolonas durante neutropenia grave. *Revista Investigación Clínica* 2006; 58(6): 547-554.
7. Cabrera-García A, Balderas-Delgado C, Castellanos-Sinco H, Olarte-Carrillo I, Martínez-Tovar A, Hernández-Sánchez M et al. Principales Bacterias Aisladas en Cultivos de Pacientes con Leucemia Aguda (2011). *Revista de Hematología* 2012; 13(3): 102-107.
8. López-Hernández MA, Alvarado Ibarra M, Jiménez Alvarado RM, González Avante CM. La Gatifloxacin Como Monoterapia ¿Es Útil en el Tratamiento de la Neutropenia Febril de Pacientes con Leucemia Aguda? *Medicina Interna de México* 2005; 21(3): 176-182.
9. Gea-Banacloche J. *Evidence-Bases Approach to Treatment of Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancies*. Estados Unidos: American Society of Hematology; 2013.
10. Lyman GH, Rolston KV. How We Treat Febrile Neutropenia in Patients Receiving Cancer Chemotherapy. *Journal of Oncology Practice* 2010; 6(3): 149-152.
11. Bonilla DA, Cuervo SI, Gómez JC. Utilidad de la Procalcitonina en Pacientes Adultos con Neoplasias Hematológicas y Neutropenia Febril Posquimioterapia. Estado del Arte. *Infectio* 2012; 16(4): 223-229.
12. Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Role of Glycopeptides as Part of Initial Empirical Treatment of Febrile Neutropenic Patients: a Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *The Lancet* 2005; 5: 431-439

13. Montalar J, Segura A, Bosch C, Galan A, Juan O, Molins C, Giner V et al. Cefepime Monotherapy as an Empirical Initial Treatment of Patients with Febrile Neutropenia. *Medical Oncology* 2002; 19(3); 161-166.
14. Cherif H, Björkholm M, Engervall P, Johansson P, Ljungman P, Hast R et al. A Prospective, Randomized Study Comparing Cefepime and Imipenem-Cilastatin in the Empirical Treatment of Febrile Neutropenia in Patients Treated for Haematological Malignancies. *Scandinavian Journal Of Infectious Diseases*. 2004; 36(8) 593-600.
15. Ghalaut PS, Chaudhry U, Singh V, Aggarwal S, Sood V, Dixit G. Cefepime versus Ceftazidime as Empirical Therapy for Fever Neutropenic Patients with Haematological Malignancies. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2007; 23(3-4): 104-106.
16. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical Antibiotic Monotherapy for Febrile Neutropenia: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized controlled trials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2006; 57: 176-189.
17. Towne T, Lewis J, Echevarria K. Efficacy and Safety of Cefepime. *The Lancet Infectious Diseases*. 2009; 9(1) 4-6.
18. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal Beta-lactams for the Initial, Empirical, Treatment of Febrile Neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [Http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005197.pub3/abstract](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005197.pub3/abstract). 2010. Accesado 24/octubre/2015.
19. Zowalaty ME, Thani AA, Webster TJ, Zowalaty AE, Schweizer HP, Nasrallah GK, Marei HE, Ashour HM. Pseudomona aureginosa: Arsenal Of Resistance Mechanisms, Decades of Changing Resistance Profiles, and Future Antimicrobial Therapies. *Future microbiology*. 2015; 10(10): 1683-1706.
20. Lynch TJ. Choosing Optimal Antimicrobial Therapies. *Medical Clinics of North America*. 2012; 96: 1079-1094.
21. Madrid C, Díaz L, Combariza J, Gálvez K, Olaya V, Ramírez I, Donado J. Epidemiología de la Neutropenia Febril en Pacientes Adultos con Neoplasia Hematológica, en un Periodo de 26 Meses en Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. *Revista Chilena de Infectología*. 2013; 30(2): 195-201.
22. Rabagliati R, Fuentes G, Orellana E, Oporto J, Domínguez I, Benítez R, Aedo I, Ramos G, Garrido M, García P. Etiología de Episodios de Neutropenia Febril en Pacientes Adultos con Cáncer Hematológico y de Órganos Sólidos en Hospital Clínico Universidad Católica, Santiago-Chile. *Revista Chilena de Infectología*. 2009; 26(2): 106-113.
23. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in Patients with Febrile Neutropenia: Epidemiology, Microbiology, and Risk Stratification. *Clinical Infectious Diseases*. 2005; 40(Supl 4): S240-S245.

24. Karanwal AB, Parikh BJ, Goswami P, Panchal HP, Parekh BB, Patel KB. Review of clinical profile and bacterial spectrum and sensitivity patterns of pathogens in febrile neutropenic patients in hematological malignancies: A retrospective analysis from a single center. *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology: Official Journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology*. 2013; 34(2):85-88.
25. Lakshmaiah KC, Malabagi AS, Govindbabu, Shetty R, Sinha M, Jayashree RS. Febrile Neutropenia in Hematological Malignancies: Clinical and Microbiological Profile and Outcome in High Risk Patients. *Journal of Laboratory Physicians*. 2015; 7(2):116-120.
26. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Tablero de Control de Abasto de Insumos Médicos. *Sistema de Monitoreo de la Cadena de Abasto de Insumos Médicos del ISSSTE*. <http://isssteapache.issste.gob.mx/transparenciaproactiva/Fichero.php>. Actualizado 31/marzo/2016. Accesado 11/abril/2016.
27. Cho SY, Lee DG, Choi SM, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* bloodstream infection in patients with hematologic malignancies: a retrospective study and in vitro activities dxof antimicrobial combinations. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15:69.
28. Álvarez-Vera JL, Alvarado-Ibarra M, López-Hernández MA, Ortiz-Zepeda M, Aguilar-Andrade C, Salazar-Ramírez O. Mortalidad asociada a hemocultivos positivos a *Stenotrophomonas maltophilia* en pacientes del CMN 20 de Noviembre. *Revista de Hematología*. 2015; 16(Supl 1):S121-S122.
29. Chong Y, Shinoda S, Yakushiji H, Ito Y, Miyamoto T, Kamimura T, Shimono N, Akashi K. Antibiotic Rotation for Febrile Neutropenic Patients with Hematological Malignancies: Clinical Significance of Antibiotic Heterogeneity. *PLoS ONE*. 2013; 8(1): 1-8. doi:10.1371/journal.pone.0054190

11. Anexos

Figura 1. Datos iniciales de los pacientes incluidos según los esquemas de antibioticoterapia utilizados ($p > 0.08$).

VARIABLE	A (157)	B (126)	C (92)	D (62)	E (56)	Total (493)
Edad (años)	40	34	40	40	36	38
Femenino (%)	53	51	47	55	53	52
Leucemia linfoblástica (N=)	93	74	52	36	35	290
Leucemia mieloblástica (N=)	55	35	33	13	19	155
Otros (N=)	9	17	7	13	2	48
FyN previos (media)	1.5	1.4	1.4	1.4	1.7	1.5
Fiebre (media días)	1.1	1.2	1.1	1.2	1.1	1.1
Temperatura máxima (media Cº)	38.6	38.7	38.6	38.5	38.5	38.6
Neutrófilos (media X 10 ^{9/L})	0.14	0.18	0.15	0.12	0.15	0.15

Otros: Anemia aplásica severa, síndrome mielodisplásico, mieloma múltiple o linfoma. FyN: Fiebre y Neutropenia.

A: Imipenem. B: Amikacina/Ceftriaxona C: Amikacina/Ceftazidima D: Quinolonas E: Cefepime

Figura 2. Frecuencia (%) de focos infecciosos identificados según esquema de antibioticoterapia empleado (p= 0.001).

SITIO DE INFECCIÓN	A (157)	B (126)	C (92)	D (62)	F (56)	Total (493)
Ninguno	44.6	36.5	54.3	37.1	39.3	42.8
Vías aéreas superiores	16.6	20.6	16.3	14.5	10.7	16.6
Vías aéreas inferiores	11.5	6.3	15.2	19.4	8.9	11.6
Abdominal	10.2	5.6	3.3	3.2	7.1	6.5
Rectoanal	3.2	7.1	1.1	4.8	16.1	5.5
Catéter	0.6	4.0	2.2	1.6	3.6	2.2
C. Neutropénica	7.0	7.1	1.1	1.6	8.9	5.5
Sepsis	3.8	9.5	1.1	11.3	3.6	5.7
Vías urinarias	0.6	2.4	4.3	4.8	1.8	2.4
C. Amebiasis	1.9	0.8	1.1	1.6	0.0	1.2

A: Imipenem. B: Amikacina/Ceftriaxona C: Amikacina/Ceftazidima D: Quinolonas E: Cefepime.

Pon una marca a quienes tuvieron p menor de 0.05 ó agrega una columna de p= y anota la de cada uno.

Figura 3. Gérmenes (N=) aislados en cultivos de vías aéreas según esquema de antibioticoterapia empleado (p 0.001).

GERMEN AISLADO	A	B	C	D	E	Total
S Coag Negativa	10	46	8	13	5	82
S viridans	0	20	7	7	1	35
S B Hemolítico	0	11	0	8	0	19
S aureus	4	9	0	2	3	18
S epidermidis	0	8	3	3	0	14
Neisseria Sp	3	7	2	0	2	14
Corynebacterium Sp	1	4	2	0	3	10
S maltophilia	0	3	0	0	2	5
E coli	1	0	1	2	0	4
E cloacae	0	2	0	1	1	4
K pneumoniae	0	2	0	1	0	3
Candida Sp	0	3	0	1	1	5
Acinetobacter Sp	0	2	0	0	0	2
P mirabilis	0	0	0	1	0	1
Citrobacter Sp	0	1	0	0	0	1
P aeruginosa	0	1	0	0	0	1
Proteus Sp	0	0	0	1	0	1
Pseudomona Sp	0	0	0	0	1	1
Bacilos Sp	0	1	0	0	0	1
E fergusonii	0	1	0	0	0	1
M morganii	0	0	0	1	0	1
Acinetobacter Inofii	1	0	0	0	0	1
S. pneumoniae	0	1	0	0	0	1

A: Imipenem. B: Amikacina/Ceftriaxona C: Amikacina/Ceftazidima
D: Quinolonas E: Cefepime.

Pon una marca a quienes tuvieron p menor de 0.05 ó agrega una columna de p= y anota la de cada uno.

Figura 4. Gérmenes aislados (N=) en hemocultivos según esquema de antibioticoterapia empleado (p 0.003)

GERMEN AISLADO	A	B	C	D	E	Total
S aureus	2	6	0	1	0	9
S epidermidis	1	1	1	0	5	8
S maltophilia	4	0	0	1	2	7
E coli	0	2	1	1	0	4
P aeruginosa	0	0	0	1	2	3
Acinetobacter Sp	1	1	0	0	1	3
S viridans	0	0	0	2	0	2
S B Hemolítico	0	1	0	0	0	1
K pneumoniae	1	0	0	0	0	1
E cloacae	0	0	0	0	1	1
Enterobacter Sp	0	1	0	0	0	1
Acinetobacter inofii	0	1	0	0	0	1
Kocuria rosea	0	0	1	0	0	1

A: Imipenem. B: Amikacina/Ceftriaxona C: Amikacina/Ceftazidima
D: Quinolonas E: Cefepime.

Figura 5. Gérmenes aislados (N=) en coprocultivos según esquema de antibioticoterapia empleado (p 0.001).).

GERMEN AISLADO	A	B	C	D	E	Total
E coli	8	35	5	11	4	63
E histolytica	21	8	5	6	0	40
K pneumoniae	1	7	3	0	0	11
P aeruginosa	0	3	0	2	0	5
E cloacae	0	0	0	2	1	3
P mirabilis	0	0	0	0	2	2
Citrobacter	0	2	0	0	0	2
Enterobacter Sp	0	2	0	0	0	2
Pseudomona Sp	0	2	0	0	0	2
Klebsiella Sp	0	2	0	0	0	2
S aureus	0	0	0	0	1	1
Proteus Sp	0	1	0	0	0	1
C albicans	0	1	0	0	0	1
Corynebacterium Sp	1	0	0	0	0	1
M morganii	0	0	0	1	0	1

A: Imipenem. B: Amikacina/Ceftriaxona C: Amikacina/Ceftazidima
D:Quinolonas E: Cefepime.

Figura 6. Gérmenes aislados (N=) en cultivos de abscesos rectoanales según esquema de antibioticoterapia empleado (p 0.002).

GERMEN AISLADO	A	B	C	D	E	Total
E coli	0	2	0	1	4	7
E hystolitica	0	2	0	0	4	6
S epidermidis	0	1	2	0	0	3
K pneumoniae	0	1	0	0	0	1
E cloacae	0	1	0	0	0	1
Enterobacter Sp	0	1	0	0	0	1
Pseudomona Sp	0	0	0	1	0	1

A: Imipenem. B: Amikacina/Ceftriaxona C: Amikacina/Ceftazidima
D:Quinolonas E: Cefepime.

Figura 7. Gérmenes aislados (N=) en cultivos de abscesos no rectoanales según esquema de antibioticoterapia empleado (p 0.329).

GERMEN AISLADO	A	B	C	D	E	Total
E coli	0	3	0	1	0	4
Proteus Sp	0	2	0	0	0	2
E viridans	0	0	0	0	1	1
S aureus	0	1	0	0	0	1
Pseudomona Sp	1	0	0	0	0	1

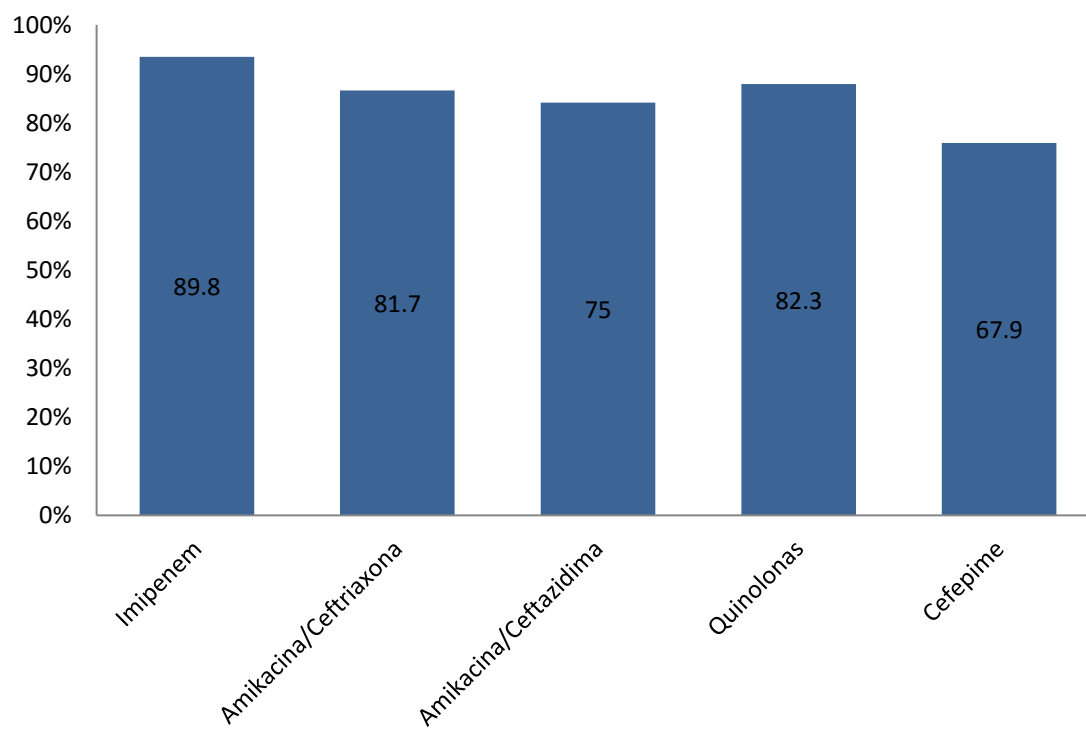
A: Imipenem. B: Amikacina/Ceftriaxona C: Amikacina/Ceftazidima
D:Quinolonas E: Cefepime.

Figura 8. Frecuencia (%) en el uso de antimicóticos según esquema de antibioticoterapia empleado (p= 0.00).

	A	B	C	D	E	Total
Sin Escalar	72,6	79,4	67,4	77,4	73,2	74,0
Anfotericina	19,1	20,6	9,8	21,0	26,8	19,5
Voriconazol	7,6	0,0	20,7	0,0	0,0	5,7
Caspofungina	0,6	0,0	2,2	0,0	0,0	0,6
Posaconazol	0,0	0,0	0,0	1,6	0,0	0,3

A: Imipenem. B: Amikacina/Ceftriaxona C: Amikacina/Ceftazidima D:Quinolonas
E: Cefepime.

Figura 9. Destino final según esquema de antibioticoterapia empleado.



Esquema	Éxito	Eliminados	Falla	Defunción	P (X ²)
Imipenem	141 (89.9%)	4 (2.5%)	6 (3.8%)	6 (3.8%)	0.26
Ami/Cfx	103 (81.7%)	8 (6.3%)	7 (5.6%)	8 (6.3%)	0.26
Ami/Cfz	69 (75.0%)	6 (6.5%)	10 (10.9%)	7 (7.6%)	0.26
Quinolonas	51 (82.3%)	4 (6.5%)	4 (6.5%)	3 (4.8%)	0.26
Cefepime	38 (67.9%)	3 (5.4%)	6 (10.7%)	9 (16.1%)	0.04