

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua
UNAN-Managua
Facultad de Medicina.
Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.



Tesis para optar al título de:
MEDICINA INTERNA

Efectividad Meropenem vs Ceftazidima + Amikacina como terapia antibiótica de primera línea para neutropenia febril en mielosupresión por quimioterapia para tumores sólidos en el Hospital Escuela. Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de enero a diciembre del año 2015.

Autor: Dr. Darwin Saul Rizo Cortedano Médico residente. III año.

Tutor: Dr. Ulises López Fúnez. Especialista en Medicina Interna.

Asesor metodológico: Dr. Ulises López Fúnez. Especialista en Medicina Interna.

Managua, 18 de febrero del 2016.

Dedicatoria.

A Dios, por permitirme un logro más en mi carrera hacia el conocimiento.

A mi madre, que con su perseverancia, positivismo y dedicación se ha convertido en mi modelo a seguir.

A mis compañeros que durante mis momentos de incertidumbre sirvieron como estímulo para seguir adelante.

A los pacientes que fueron parte de este estudio, ya que con su participación sirvieron para desarrollar nuevas estrategias de manejo con el fin de mejorar de manera recíproca su atención.

Agradecimiento.

A Dios por haberme brindado vida, la salud, entendimiento y fortaleza necesaria para terminar mi formación en Medicina Interna en Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

A mis maestros por su guía, apoyo, paciencia y dedicación durante mi formación.

A mis pacientes que en su momento de sufrimiento han servido para fortalecer mis conocimientos.

A las autoridades del MINSA y del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez por permitir mi formación académica en este templo del saber.

De manera muy especial a mi asesor metodológico, Dr. Ulises López, por su apoyo, dedicación y paciencia durante la elaboración de este trabajo.

.

Opinión del Tutor.

La neutropenia febril es una urgencia oncológica, que debe tratarse para disminuir la mortalidad en los pacientes con cáncer.

Como la etiología de la infecciones es por bacterias gram negativas propias de la flora endógena, Pseudomona Aeruginosa y cocos gram positivos, tradicionalmente se ha venido utilizando en nuestro hospital Ceftazidima + Amikacina en el manejo de la neutropenia febril, sin embargo en las guías internacionales se recomienda utilizar monoterapia empírica con Carbapenem, debido a los niveles de resistencia en aumento.

El presente estudio evaluó la efectividad de ambos esquemas de tratamiento y demostró que Meropenem en monoterapia reduce los días de fiebre, los días de estancias hospitalaria y la necesidad de utilizar nuevos esquemas de tratamiento.

Considero importante recalcar que de esta forma se está contribuyendo con información objetiva con un respaldo a la hora de tomar decisiones sobre que esquema de tratamiento se debe utilizar de forma empírica en el manejo de la neutropenia febril.

Dr. Ulises López Fúnez.

Médico internista.

INDICE.

| | |
|--------------------------------------|----|
| Dedicatoria..... | 2 |
| Agradecimiento..... | 3 |
| Opinión del tutor..... | 4 |
| Introducción..... | 6 |
| Resumen..... | 7 |
| Hipótesis..... | 8 |
| Antecedentes..... | 9 |
| Justificación..... | 10 |
| Planteamiento del problema..... | 11 |
| Objetivos..... | 12 |
| Marco teórico..... | 13 |
| Diseño metodológico..... | 28 |
| Operacionalización de variables..... | 32 |
| Resultados..... | 34 |
| Discusión..... | 37 |
| Conclusiones..... | 39 |
| Recomendaciones..... | 40 |
| Bibliografía..... | 41 |
| Anexos..... | 45 |

Resumen.

La neutropenia febril es una complicación frecuente pero letal en paciente con tumores sólidos que reciben quimioterapia. Como la mayoría de las infecciones en neutropenia febril son predominantemente Gram negativos, Pseudomona y cocos gram positivos, se recomienda iniciar con Carbapenem de primera línea debido al alto índice de resistencia a las Cefalosporinas, sin embargo en nuestro hospital la terapia combinada Ceftazidima + Amikacina es utilizada como tratamiento empírico inicial. Por eso se evaluó la efectividad de Meropenem vs Ceftazidima + Amikacina en nuestro medio, demostrando que Meropenem reduce los días de fiebre, la estancia hospitalaria y la necesidad de modificar antibióticos en el manejo de esta complicaciones de la quimioterapia.

Introducción

La neutropenia febril es una complicación frecuente pero letal en paciente con tumores sólidos que reciben quimioterapia.¹ La evaluación inicial debe ir encaminada a identificar el riesgo potencial de cada paciente y así seleccionar la mejor intervención en la práctica clínica. Se ha demostrado que la neutropenia prolongada está asociada a peores resultados más que la neutropenia en sí.²

Como la mayoría de las infecciones en neutropenia febril son predominantemente Gram negativos y los síntomas y signos de respuesta inflamatoria sistémica pueden estar atenuados o ausentes, cefalosporina de 3ra generación, carbapenem y cefalosporinas con inhibidores de anhidrasa han sido recomendados como opciones para el manejo empírico inicial.³⁻⁴

La instauración rápida y adecuada de antibióticos pueden mejorar notablemente el pronóstico, sin embargo el incremento de la resistencia y los cambios en la epidemiología de los patógenos requiere instaurar estrategias de tratamiento especialmente en la terapia inicial.⁵⁻⁶

Hipótesis.

Ceftazidima + Amikacina es una opción eficaz comparada con Meropenem como tratamiento antibiótico de primera línea en el manejo de neutropenia febril por quimioterapia para tumores sólidos.

Antecedentes.

Estudios internacionales están encaminados a identificar el riesgo potencial de cada paciente y así seleccionar la mejor intervención en la práctica clínica.

Paladino, (2000) comparo Cefepime con gentamicina + Ureidopenicilina o Mezlocillin, y reportaron que no hubo diferencia estadística en costo-efectividad entre monoterapia y terapia combinada.

Corapcioglu y Sarper (2005) compararon Cefepime con Ceftazidima + Amikacina, y reportaron que la monoterapia fue mejor costo-efectiva que la terapia combinada. Esta conclusión no fue evaluada ni tuvo análisis estadístico.

En el 2006 se publicó un estudio realizado en Alemania en el que se demostró que Piperacilina/Tazobactam, Meropenem e Imipenem, demostró superioridad ante Ceftazidima y Cefepime en paciente de alto riesgo. Agregar aminoglucósidos no mejoro los resultados pero incremento la nefrotoxicidad. En pacientes clínicamente estables agregarglucopéptidos no fue necesario. Concluyendo que la selección de la terapia antibiótica debe basarse en varios factores incluyendo patógeno, sitio de infección, riesgo, estabilidad clínica, disfunción orgánica, terapia antibiótica previa y costo.

El estudio PINNACLE, realizado en hospitales de tercer nivel de atención de España y publicado en 2015, demostró que Penicilina y Cefalosporina fue superior al resto de esquemas incluyendo Carbapenem.

En China se realizó un estudio prospectivo observacional sobre la terapia antibiótica en paciente con neutropenia febril en paciente oncológicos (2015). Los regímenes de antibióticos fueron: Cefepime, Ceftazidime, Piperacillin/Tazobactam, Sulbactam/Cefoprazone, Meropenem e Imipenem, en monoterapias y/o combinadas con otras drogas como Teicoplanin o Linezolid.

En nuestro país no se ha realizado estudios que evalúen la eficacia de monoterapia con carbapenem o cefalosporina yaminoglucósidos.

Justificación.

Más del 80% de las infecciones en paciente con neutropenia se deben a bacterias de flora endógena y *Pseudomona Aeruginosa*, en las guías internacionales actuales se recomienda iniciar con Carbapenem de primera línea debido al alto índice de resistencia a las Cefalosporinas, sin embargo en nuestro hospital la terapia combinada Ceftazidima + Amikacina es utilizada como tratamiento antibiótico de primera línea en el manejo de neutropenia febril de riesgo intermedio y alto riesgo en paciente que reciben quimioterapia por tumores sólidos, sin embargo no se ha realizado un estudio en nuestro medio sobre la respuesta a los diferentes esquemas de tratamiento y las características propias de nuestra región.

Planteamiento del problema.

Cuál es la efectividad de Meropenem vs Ceftazidima + Amikacina como terapia antibiótica de primera línea para neutropenia febril por quimioterapia para tumores sólidos en el Hospital Escuela. Dr. Roberto Calderón Gutiérrez de enero a diciembre del año 2015?

Objetivo general:

- Determinar la eficacia de Meropenem vs Ceftazidima/Amikacina para la neutropenia febril en mielosupresión por quimioterapia para tumores sólidos en junio a diciembre del 2015.

Objetivos específicos:

1. Describir las características basales.
2. Clasificar neutropenia.
3. Evaluar la eficacia del tratamiento antibiótico utilizado.
4. Identificar reacciones medicamentosas adversas.

Marco teórico.

En las últimas décadas estamos asistiendo a un incremento en la incidencia de las enfermedades tumorales, constituyendo hoy en día la segunda causa de mortalidad por detrás de las enfermedades cardiovasculares, e incluso la primera en algunos grupos de edad.⁷ Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo; en el 2008 causó 7,6 millones de defunciones (aproximadamente un 13% del total). En América Latina es la segunda causa de muerte. ⁸

Las complicaciones infecciosas constituyen la primera causa de mortalidad en los pacientes oncológicos. Estudios realizados en necropsias ponen de manifiesto que es la causa de muerte hasta en el 75% de los pacientes con leucemia aguda, el 50% de los pacientes con linfoma y también en un alto porcentaje de pacientes afectados de carcinoma metastásico. Además el 80% de los pacientes desarrollan infecciones durante el tratamiento de la enfermedad.⁷

Mientras las intervenciones diagnósticas y terapéuticas han avanzado en las últimas décadas; existe un incremento considerable de la neutropenia febril en la persona con cáncer, por problemas relacionados con uno o ambas dolencias, como los cambios en el espectro microbiano y la resistencia antimicrobiana, que es necesario prevenir, con un manejo adecuado. En el mundo los problemas relacionados con la neutropenia febril en la persona con cáncer causan muchas muertes al año, en diversos tipos de cáncer, constituye un factor de riesgo de muertes prematuras ⁸

La neutropenia febril en la persona con cáncer, es una emergencia médica potencialmente fatal, que es necesario disminuir para lograr una mejor calidad de vida en estas personas. ⁹ Tanto las infecciones sin neutropenia como la neutropenia febril son dos situaciones cada vez más frecuentes, fundamentalmente a expensas del aumento de pacientes oncológicos en tratamiento activo, y al ligero incremento de la supervivencia conseguido en los últimos años, como consecuencia de la introducción de nuevos fármacos activos en el tratamiento de las neoplasias.⁷

Factores predisponentes a las infecciones.

Los pacientes oncológicos deben considerarse como individuos inmunocomprometidos, ya que sistemáticamente presentan alteraciones de uno o más de los mecanismos de defensa naturales frente a las infecciones. Estas alteraciones son producidas bien por la propia enfermedad o por los tratamientos a los que son sometidos estos pacientes.¹⁰

Se estima que aproximadamente en 20 años el número de defunciones como consecuencia de neutropenia febril aumentará anualmente de 6 a 10 millones. Entre los principales factores de riesgo figuran, mayor proporción de personas de edad avanzada en el mundo, disminución general de la mortalidad por patologías transmisibles y por afecciones cardiovasculares en algunos países, así como la incidencia creciente de ciertas formas de cáncer.¹⁰

Los factores de riesgo que predisponen a las infecciones son:

1. Alteraciones de las barreras cutáneomucosas:

Tanto la quimioterapia como la radioterapia, el propio tumor en su crecimiento, y todas aquellas técnicas diagnósticas y terapéuticas permiten la rotura de esta barrera.¹⁻²⁻¹⁰

2. Alteración de la Inmunidad Celular (IC):

La alteración de la IC puede ser consecuencia de la propia enfermedad o del tratamiento citostático o corticoterapia prolongada.¹⁻²⁻¹⁰

3. Alteración de la Inmunidad Humoral (IH):

Típicamente se asocia a infecciones por gérmenes encapsulados.

4. Granulocitopenia y defectos en la función de los granulocitos:

La neutropenia es el factor de riesgo individual que con mayor frecuencia se asocia al desarrollo de infecciones por estos gérmenes en pacientes oncológicos. ¹⁻²⁻¹⁰

5. Malnutrición:

Frecuente en pacientes con una neoplasia avanzada. A través de varios mecanismos: alteración de la barrera cutáneo-mucosa, de la función fagocítica, disminución de la movilización de los macrófagos y de la función de los linfocitos.¹⁻²⁻¹⁰

2-10

6. Sistema retículo-endotelial y esplenectomía:

7. Alteraciones de la flora microbiana endógena y exógena:

Más del 80% de las infecciones son causadas por microorganismos pertenecientes a la flora endógena. Otro factor es el uso de antibióticos. La flora endógena sustituida por microorganismos adquiridos en el hospital hasta en el 50% de los casos produce graves infecciones.¹⁻²⁻¹⁰

Fiebre

La definición de la temperatura corporal normal, establecida en 37 °C, está basada en una escasa evidencia científica. La temperatura media es 36,8 °C, y el pico más alto se produce por la tarde, no superaba nunca los 37,7 °C. Por tanto, una temperatura oral superior a 37,7 °C debería considerarse anormal. Las tomas de temperatura deben hacerse siempre en la misma zona, y en general debe evitarse la axilar ya que no refleja con seguridad la temperatura corporal. La fiebre podría representar una respuesta del huésped frente a la infección o puede haber otras causas, fundamentalmente la fiebre tumoral, especialmente frecuente en tumores hematológicos, presencia de metástasis hepáticas, cáncer colorrectal y de pulmón, hipernefoma, hepatocarcinoma, etc. En general responde bien a antiinflamatorios no esteroideos o corticoides a dosis bajas.¹¹

Neutropenia febril.

La Immunocompromised Host Society define como neutropenia la presencia de un valor de granulocitos (polimorfonucleares y cayados) inferior a 500 elementos/mm³, aunque desde un punto de vista práctico se consideran también pacientes

neutropénicos, aquellos con una cifra inferior a 1.000, en los que se prevé una rápida caída de estos valores [6](#)

Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) definen fiebre como una temperatura oral aislada mayor que 38,3°C o 38,0°C mantenida al menos durante una hora, la temperatura axilar es una media de 0,6°C menor que la temperatura oral. [12](#) Aproximadamente 30% a 60% de las personas neutropénicas, que presentan fiebre se les detecta una infección establecida u oculta. Entre 10% a 20% de las personas con recuento de neutrófilos menor a 100 elementos/mcL desarrollarán una bacteriemia. La infección puede ocurrir en una persona neutropénica sin fiebre y la ausencia de fiebre no debe retardar el tratamiento si se sospecha infección. La fiebre también puede estar suprimida o disminuida por agentes inmunosupresores que forman parte del régimen terapéutico, especialmente los corticoides y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos [13-14](#).

Mielosupresión.

La hematopoyesis normal es el resultado del equilibrio entre la producción de células sanguíneas, su supervivencia en el sistema vascular y su eliminación en el sistema retículo-endotelial. La concentración de las células de la sangre suele ser en condiciones normales bastante uniforme, ya que a su vez, la producción de las mismas en la médula ósea se mantiene relativamente constante [15](#)

Los fármacos citostáticos interfieren con uno o más procesos celulares relacionados con la preparación para la división celular o con el propio proceso de la mitosis. El mecanismo de acción no es específico para unas células concretas, por lo que no es posible destruir las células tumorales sin destruir también células sanas en división [15](#)

La mielotoxicidad es la consecuencia más frecuente, así como uno de los principales efectos secundarios limitante de dosis. La disminución cuantitativa del recuento hemático es el resultado de la inhibición de la proliferación de las células progenitoras comprometidas con una línea celular en la médula ósea. [15](#)

La reserva celular de la médula ósea normal permite mantener el recuento hematológico periférico estable durante 7 a 10 días después de la lesión de las células precursoras hematopoyéticas. Por lo tanto, la variación en el recuento se hace evidente entre los días 7-14, y la recuperación se observa entre los días 21-28. El grado de depresión depende de los fármacos utilizados, la dosis, la forma de administración y el esquema.¹⁵

Además de la quimioterapia, hay otros factores que influyen en el grado de mielosupresión:

1. Edad: Es más grave en mayores de 65 años, que se asocia además con frecuencia a cardiotoxicidad.
2. Reserva medular baja en relación con tratamientos previos de quimioterapia o radioterapia.
3. Malnutrición.
4. Patología orgánica concomitante.

Factores predisponentes a infección:

La neutropenia por sí misma es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de infecciones, sin embargo, hay otros factores que pueden contribuir a aumentar dicho riesgo:

1. Profundidad de la neutropenia: aquellos pacientes con menos de 100 mm³ son los que tienen el mayor riesgo.
2. Duración de la neutropenia: a medida que aumenta la duración aumenta el riesgo.
3. Función fagocítica: puede estar alterada como consecuencia de la enfermedad o del tratamiento inmunosupresor.
4. Estado de la inmunidad celular y humoral del paciente.
5. Alteración de las barreras físicas: mucositis, catéteres.
6. Microflora endógena del paciente o microorganismos adquiridos en el hospital o en la comunidad.¹⁵

Valoración preantibiótica

Una vez que hemos establecido que estamos ante una neutropenia febril, lo primero que hay que realizar es una anamnesis y una rigurosa exploración física, atendiendo con especial interés las localizaciones más frecuentes de infección en estos pacientes.¹⁶

| | |
|-----------------------------------|-------|
| ▪ Boca y faringe | 25% |
| ▪ Tracto respiratorio | 25% |
| ▪ Piel, tejidos blandos y catéter | 15% |
| ▪ Región perianal | 10% |
| ▪ Tracto urinario | 5-10% |
| ▪ Nariz y senos | 5% |
| ▪ Tracto gastrointestinal | 5% |
| ▪ Otras | 10% |

Las exploraciones complementarias que se deben solicitar son: hemograma completo, con recuento y fórmula leucocitaria, bioquímica básica, estudio de coagulación, sedimento urinario y radiografía de tórax. Se deben extraer dos hemocultivos de vena periférica, y del reservorio o catéter central, en caso de ser portadores de los mismos. En cuanto a cultivos de otras potencialidades puertas de entrada, sólo están indicados en caso de presencia de síntomas sospechosos. Ecografía, TAC o RMN, se realizan en caso de fiebre persistente a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado. ¹⁶

Etiología de las infecciones

En primer lugar hay que tener en cuenta que entre un 50-70% de los episodios de fiebre en neutropenia son de etiología infecciosa, sin embargo, la causa no se podrá clarificar hasta en un 60-70% de los casos.

Evaluación del riesgo de infección en un paciente con neutropenia febril.

La tasa de complicaciones infecciosas en los pacientes con NF es del 25%-30% y la mortalidad alcanza el 11% en algunos grupos. Sin embargo, este riesgo no es homogéneo, por lo que el sobretratamiento de episodios de bajo riesgo es común. El objetivo de la evaluación del riesgo de infección en estos pacientes es predecir el riesgo de complicaciones graves y, por lo tanto, la necesidad de ingreso hospitalario y tratamiento parenteral. [2-4](#)

En la evaluación inicial se debe incluir la valoración de:

1. Datos de respuesta inflamatoria sistémica, mediante la exploración de signos vitales como temperatura, frecuencia cardiaca y respiratoria.
2. Datos de sepsis grave como hipotensión, signos de hipoperfusión tisular o de disfunción orgánica aguda.
3. Existencia de foco/s primarios o secundarios de infección, teniendo en cuenta el contexto clínico-epidemiológico.

La herramienta pronóstica más validada es la escala del Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), aunque no es específica de pacientes con tumores sólidos y en el 9%-15% de los episodios clasificados de bajo riesgo se pueden desarrollar complicaciones infecciosas. La selección de pacientes en ensayos clínicos de tratamiento oral/ambulatorio se ha basado en criterios de exclusión, considerándose que los resultados han sido satisfactorios. Los pacientes definidos de forma empírica como de “bajo riesgo” son aquellos que tienen neutropenia (<500 neutrófilos/mm³) durante menos de 7 días de duración, sin complicaciones en la evaluación inicial y sin disfunción orgánica aguda. [17, 18, 19.](#)

La American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomienda evitar el manejo ambulatorio de pacientes que tengan algún criterio clínico de riesgo abajo descrito, independientemente de la clasificación del paciente en una u otra escala de riesgo. [20.](#)

Criterios de riesgo de complicaciones que excluyen al paciente del manejo oral/ambulatorio.

Hematológico

1. Trombocitopenia severa (≤ 10.000 células/mm³).
2. Anemia (≤ 8 g/dL).
3. Enfermedad tromboembólica

Cardiovascular:

1. Hipotensión (tensión arterial sistólica ≤ 90 mm Hg).
2. Arritmia clínicamente relevante.
3. Insuficiencia cardiaca aguda.
4. Enfermedad cardiovascular crónica
5. Hemorragia grave

Digestivo-hepático:

1. Intolerancia oral.
2. Náuseas o vómitos.
3. Diarrea.
4. Dolor abdominal agudo.
5. Elevación transaminasas (x 5 límite superior de la normalidad)
6. Bilirrubina (≥ 2 mg/dL)

Sistema nervioso central:

1. Síndrome confusional agudo.
2. Meningitis.
3. Focalidad neurológica

Infecciosos:

1. Infección grave (neumonía, infección intraabdominal, infección de catéter, celulitis ≥ 5 cm, pielonefritis).

2. Signos de sepsis.
3. Uso previo de antibióticos (≤ 72 horas previas).
4. Alergia a antibióticos orales

Signos vitales: Taquicardia, taquipnea, hipotensión

Otros datos de laboratorio:

1. Hipoxemia, hipercapnia, alteración de cualquier valor con respecto al valor previo.

Renal:

1. Deshidratación.
2. Oliguria.
3. Insuficiencia renal aguda.
4. Alteraciones hidroelectrolíticas

Otra comorbilidad relevante:

1. Cualquier complicación grave o disfunción orgánica considerada al inicio.
2. Embarazo

Además, recientemente, se ha publicado el primer índice pronóstico para predecir la incidencia de complicaciones graves en pacientes con tumores sólidos y, aparentemente, episodios estables de neutropenia febril. [21](#)

El Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia (CISNE) incluye 6 predictores asociados de forma independiente con la incidencia de complicaciones graves (ECOG PS ≥ 2 [2 puntos], bronquitis crónica [1 punto], enfermedad cardiovascular [1 punto], mucositis NCI grado ≥ 2 [1 punto], monocitos $< 200/\text{mm}^3$ [1 punto] e hiperglicemia inducida por estrés [2 puntos]). Estos factores se integran en una escala de 0 a 8, que permite clasificar a los pacientes en tres categorías pronósticas: riesgo bajo (0 puntos), riesgo medio (1-2 puntos) y riesgo alto (≥ 3 puntos). [19-20](#)

La finalidad última de este índice es prevenir el alta precoz a los pacientes que, a pesar de su aparente estabilidad clínica, tienen un riesgo alto de complicaciones (≥ 3 puntos)²⁰

Tratamiento de la neutropenia febril.

Aunque la hospitalización y el tratamiento intravenoso de los pacientes con NF han logrado una reducción significativa de la mortalidad, la hospitalización puede originar por sí misma múltiples problemas, tales como toxicidad por tratamientos intravenosos, aumento de los costes, exposición a patógenos nosocomiales y pérdida de calidad de vida del paciente. Por este motivo, se han desarrollado estrategias de tratamiento hospitalario o ambulatorio, según la estratificación del riesgo individual.

El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse lo antes posible, debido a que una demora en su inicio puede comprometer el pronóstico del paciente. Antes de iniciar el tratamiento antibiótico, se deben recoger hemocultivos (si el paciente es portador de CVC, hacer una de las extracciones a través del catéter) y muestras de posibles focos de infección en función de los datos clínicos (orina, esputo, exudado, lesiones mucosas o cutáneas, heces, líquido cefalorraquídeo, antígenos urinarios para neumococo y/o Legionella, frotis nasal para virus influenza en periodo estacional, etc.).¹⁹

➤ Tratamiento ambulatorio oral.

Los pacientes de bajo riesgo son candidatos a tratamiento ambulatorio, siempre que el paciente tolere la vía oral y tenga buen soporte sociofamiliar.¹⁹

➤ Tratamiento intravenoso.

Los pacientes con NF de alto riesgo precisan ingreso hospitalario y antibiótico intravenoso. Las opciones de tratamiento incluyen antibióticos β -lactámicos antipseudomónicos, como Piperacilina combinado con tazobactam, cefepima, meropenem o imipenem junto con cilastatina. En muchos centros, la Ceftazidima ya no se considera adecuada en monoterapia debido a su baja

actividad frente a muchos microorganismos gram-positivos, como los estreptococos. En el caso de alergia a los antibióticos β -lactámicos, la alternativa es la combinación de vancomicina con aztreonam (y con metronidazol si existe un foco abdominal). La adición empírica de un glicopéptido al régimen antibiótico inicial no mejora en general el pronóstico de estos pacientes aunque puede ser considerado en casos concretos (mucositis, infección de catéter, colonización por *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) resistente a meticilina, hemocultivo positivo para cocos gram-positivo a la espera de antibiograma, etc.). [22](#)

Estrategias de tratamiento empírico de un paciente con neutropenia febril.

Las últimas guías de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) publicadas recientemente recomiendan el uso de un fármaco β -lactámico antipseudomónico en monoterapia como tratamiento antibiótico inicial en la neutropenia febril. [19](#)

La monoterapia ha sido significativamente más ventajosa que la combinación de un β -lactámico con un aminoglucósido, con menos efectos adversos, menor morbilidad y con tasas de supervivencia similares. No obstante, no se puede excluir completamente que algún subgrupo de pacientes sí pueda beneficiarse del uso inicial de combinaciones de antibióticos, por lo que pragmáticamente se han usado 2 tipos de estrategias: las de escalada y de desescalada. En particular, en las últimas décadas, estamos observando un aumento de las infecciones por bacterias gram-negativas en los pacientes con cáncer, y paralelamente, también estamos observando una urgencia de la multirresistencia entre estos microorganismos. Ante esta situación, surge la duda de si el tratamiento empírico inicial con un antibiótico β -lactámico en monoterapia es suficientemente seguro en los pacientes con neutropenia febril, en particular cuando coexisten criterios de gravedad asociados. [23](#)

La estrategia de escalada consiste en comenzar con un tratamiento intravenoso en monoterapia, y en el caso de que el paciente se deteriore o bien se aíse un patógeno resistente, la terapia se escalará a un antibiótico o

combinación de antibióticos de espectro más amplio. Las ventajas de esta estrategia son que evita el uso temprano de algunos antibióticos de amplio espectro, que produce menos toxicidad, que tiene un coste económico menor y un menor riesgo de selección de resistencias, fundamentalmente a los carbapenémicos. Por el contrario, el pronóstico de los pacientes se puede ver comprometido en el caso de que los microorganismos resistentes no estén adecuadamente cubiertos desde el principio.²³

La estrategia de escalada se debe utilizar en aquellos pacientes de alto riesgo en las siguientes situaciones: (1) presentación clínica no complicada; (2) ausencia de factores de riesgo de infección por bacterias resistentes; y (3) en centros en los que la prevalencia de microorganismos resistentes es baja.²³

Por el contrario, en la estrategia de desescalada el tratamiento antibiótico inicial administrado cubre incluso a los patógenos más resistentes. Posteriormente, la terapia se desescala a un tratamiento de menor espectro, una vez se descarta la presencia de patógenos resistentes, o bien se identifica un patógeno y se define su perfil de sensibilidad antibiótica. La principal ventaja de la desescalada es que es más probable que se logre una cobertura antibiótica inicial adecuada.²³

En contraposición, esta estrategia conlleva a un uso muchas veces innecesario de antibióticos de amplio espectro, los médicos generalmente no suelen desescalar cuando tienen la oportunidad de hacerlo, y existe un mayor riesgo de selección de resistencias.²³

La estrategia de desescalada se debe utilizar:

1. En presentaciones clínicas complicadas.
2. Cuando existen factores de riesgo de infección por bacterias resistentes.
3. En aquellos centros donde la prevalencia de microorganismos resistentes es alta.

Las opciones terapéuticas iniciales incluyen: (1) monoterapia con meropenem o imipenem en pacientes gravemente enfermos o cuando existe historia previa de colonización/infección por enterobacterias productoras de β -lactamasas de espectro extendido; β -lactámico antipseudomónico combinado con aminoglucósido o quinolona en pacientes gravemente enfermos o si se sospecha de la presencia de bacilos gram-negativos no fermentadores resistentes (*Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter* spp.); β -lactámico junto con colistina con o sin aminoglucósido, fosfomicina o tigeciclina si hay sospecha de infección por bacilos gram-negativos productores de carbapenemasas, o bacilos gram-negativos no fermentadores multirresistentes, β -lactámico combinado con cotrimoxazol si se sospecha infección por *Stenotrophomonas maltophilia*.²³

En cualquier caso, si existen factores de riesgo de infección por un microorganismo gram-positivo resistente o se trata de una infección grave relacionada con el catéter vascular o de piel y partes blandas, se puede añadir un glicopéptido, daptomicina o Linezolid a la terapia inicial. Seguimiento clínico una vez iniciado el tratamiento empírico a las 48-72 horas de iniciar el tratamiento empírico se debe valorar la evolución clínica y los resultados desde el punto de vista microbiológico.²³

En el caso de aislar un agente etiológico o un foco clínico, el tratamiento se debe intentar simplificar y ajustar al perfil de sensibilidad antibiótica de cada microorganismo o tipo de infección. En las situaciones en las que no se ha documentado ningún foco clínico ni agente etiológico y el paciente está estable, se debe intentar desescalar el tratamiento antibiótico a un agente de menor espectro y/o deben retirarse los fármacos que se han administrado en combinación (aminoglucósido, quinolona, colistina, etc.).²³

Si la presentación inicial era no grave, y el paciente lleva más de 72 horas afebril y está asintomático, se puede valorar la posibilidad de suspender el tratamiento. En cambio, si el paciente se encontraba en una situación clínica

grave o inestable, es recomendable no modificar el tratamiento antibiótico inicial. En la mayoría de las infecciones documentadas suele ser suficiente con 10-14 días de tratamiento antibiótico. En algunos casos, el tratamiento puede extenderse más allá de la resolución de la fiebre y la neutropenia, si es necesario.²³

En el caso que se documente infección del catéter debe valorarse su retirada o sellado con antimicrobianos, en función de las características del paciente y microorganismo aislado. En los pacientes con fiebre persistente, se deberá hacer una reevaluación completa con búsqueda activa de posibles focos de infección o de otras causas de fiebre como toxicidad medicamentosa, fiebre tumoral etc.²³

Los biomarcadores son parámetros analíticos que pueden complementar a otras variables clínicas y microbiológicas en la evaluación de un episodio de NF y su gravedad. Asimismo, la normalización de sus valores apoya la respuesta al tratamiento. De los parámetros bioquímicos, los de mayor interés son la hiperglucemia de estrés como reactante de la fase aguda y la hypoalbuminemia como marcador de desnutrición y fragilidad.²³

De los marcadores séricos específicos de proceso inflamatorio/infeccioso, los más usados son lactato, procalcitonina y proteína C reactiva. Su utilidad no está bien definida debido a la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y a los pocos pacientes incluidos en los ensayos clínicos publicados. La procalcitonina (valor $> 0,5$ ng/ml) es un marcador más útil y precoz que la proteína C reactiva (valor ≥ 90 mg/dl), especialmente en el diagnóstico de bacteriemia, ya que no se eleva en infecciones víricas, y en la predicción de la gravedad y complicaciones de la NF. La adición de procalcitonina a escalas clínicas de riesgo podría aumentar la sensibilidad y el valor predictivo negativo para detectar bacteriemia y fallo del tratamiento antibiótico. Interleucina 6, 8 y 10 podrían ser mejores predictores de gravedad y complicaciones, pero se usan menos por su elevado coste, falta de disponibilidad y baja especificidad.²⁴

Diseño metodológico.

Tipo de estudio:

Se realizó un estudio cuasiexperimental tipo ensayo clínico, controlado, aleatorizado, simple ciego.

Área de estudio:

Se realizó en el servicio de medicina interna del Hospital Esc. Dr. Roberto Calderón Gutiérrez.

Periodo de estudio:

La recolección de la información se realizó de enero a diciembre del 2015.

Universo:

El universo estará constituido por todos los pacientes con neutropenia febril que han necesitado hospitalización para tratamiento antibiótico endovenoso.

Población:

La población fuente estará constituida por todos los pacientes con neutropenia febril tratados con Meropenem o Ceftazidima/Amikacina como antibiótico de primera línea.

Muestra:

19 pacientes para el grupo de intervención con Meropenem y 14 para el grupo de Ceftazidima + Amikacina cumplieron los criterios de selección.

Criterios de selección.

Una vez identificada la población fuente, se determinó los pacientes que constituyeron la población de estudio a través de la aplicación de los siguientes criterios de selección.

Criterios de inclusión:

1. Mayores de 18 años.
2. Diagnosticados con algún tipo de cáncer sólido.
3. Que hayan recibido quimioterapia en el último mes.
4. Con neutropenia febril posterior a la quimioterapia.
5. Que hayan recibido Meropenem o Ceftazidima/Amikacina como terapia de primera línea.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con foco infeccioso identificado después de incluirse en el estudio.
2. Pacientes con choque séptico desde el ingreso.
3. Pacientes que no hayan recibido ni una dosis de filgastrim.
4. Neutropenia febril con procalcitonina negativa.

Asignación de las intervenciones (A y B)

Se estableció que los pacientes seleccionados que cumplieron con los criterios de selección fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos (Aquellos que recibieron la intervención A y aquellos que recibieron la intervención B) a través del siguiente procedimiento:

Paso #1: Se elaboró un listado de 40 números consecutivos. Cada número par se le asignó el tipo de intervención A e impar el tipo de intervención B, de forma aleatoria a través de logaritmos de selección.

Paso #2: Se tomó como paciente número 1 al primer paciente intervenido durante el estudio, y se le aplicó la intervención correspondiente según la asignación en el paso #1.

Paso #3: En caso de que por alguno de los criterios el paciente seleccionado se haya excluido o la intervención se canceló, no se alteró el orden y se continuó asignándole la siguiente intervención según lo establecido.

Es importante señalar que la selección de la intervención específica a cada paciente fue del conocimiento de la enfermera encargada de aplicación de la intervención y

del encargado de la realización del seguimiento, monitoreo y evaluación del efecto, pero no del paciente.

Intervención A:

Grupo de pacientes que recibieron Ceftazidima 2 gramos IV cada 8 horas + Amikacina 1 gr IV diario por al menos 7 días.

Intervención B.

Grupo de pacientes que recibieron Meropenem 1 gr diluido en 200 ml de solución salina se pasó en 4 horas cada 8 horas por al menos 7 días.

Recolección de la información:

Una vez seleccionados los pacientes en emergencia o en la sala de medicina interna, se clasificó el riesgo según la escala MASSC para decidir manejo hospitalario. Se tomaron muestras de cultivos de antes de iniciar el tratamiento antibiótico (hemocultivos) y muestras de posibles focos de infección (orina, esputo, exudado, lesiones mucosas o cutáneas, etc.). Luego se procedió a administrar los esquemas de antibióticos en el grupo A y el grupo B. Se tuvo la limitación que algunos cultivos no fueron aceptados en el laboratorio por diferentes razones, incluyendo que no se estaban procesando en el MINSA central, que los cultivos solo se reciben en el laboratorio por la mañana y los paciente ingresaban de noche.

En sala de Medicina interna u Oncología se realizó monitoreo no invasivo de funciones vitales: presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, curva térmica. Se realizó control de BHC a todos los pacientes a los días 3, 5, 7 y procalcitonina a algunos de los pacientes en las primeras 24 horas sin embargo no se les pudo realizar control.

Se excluyeron 7 casos (2 por foco urinario, 1 por procalcitonina negativa, 2 por ingresar en choque séptico y 2 por neumonía).

De los 40 seleccionados inicialmente solo 33 cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 14 se asignaron al grupo A y 19 al grupo B.

Análisis de la información:

Creación de la base de datos:

La información que se obtuvo se introdujo en una base de datos utilizando el programa SPSS 22.0 versión para Windows.

Consideraciones éticas:

Para la realización de este estudio se siguieron las guías de buenas prácticas para la realización y reporte de ensayos clínicos y los principios de declaración de HELSINKI, y las recomendaciones de la OMS.

Se contó con el consentimiento firmado por cada paciente. Se explicó previamente los objetivos, procedimiento, beneficios y riesgos del estudio. Se respetó la decisión de no participar.

Se solicitó la aprobación por parte de las autoridades del hospital: Dirección general, dirección médica, dirección docente y jefes de sala.

Operacionalización de las variables.

| Variable. | Concepto. | Escala. | Dimensión. |
|---------------------------|--|---------------------|---|
| Edad | Tiempo de existencia desde el nacimiento expresada en años | Numérica | 18 a 34. 35 a 59 60 a más. |
| Sexo | Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos. | Dicotómica. | Masculino. Femenino. |
| Fiebre | Temperatura mayor de 38 °C, por al menos 24 horas. | Ordinal | Abierta. |
| Diagnóstico oncológico. | Tipo de cáncer diagnosticado por biopsia. | Ordinal | Abierta. |
| Comorbilidades. | Enfermedades crónicas diagnosticadas previamente al cáncer. | Ordinal. | Abierta. |
| Obesidad | Índice de masa corporal $\geq 30\text{kg/m}^2$. | Numeral | 30-34 35-39 ≥ 40 . |
| Grado de neutropenia | Conteo absoluto de neutrófilos en la biometría hemática completa. | Numeral. | ≥ 500 350-499 150-349 <150. |
| Riesgo de la neutropenia. | Probabilidad de presentar complicaciones infecciosas, realizadas según escala MASCC. | Cualitativa ordinal | Riesgo moderado. Riesgo alto. |
| Procalcitonina | Valor expresado en ng/ml. | Numeral | <2. 2-10. >10. |

Meropenem vs Ceftazidima + Amikacina en neutropenia febril post quimioterapia.

| | | | |
|----------------------|--|----------|----------------------|
| Duración fiebre | Horas desde el ingreso que persista la fiebre, expresada en grados Celsius. | Numeral. | <24. 24-72 >72 |
| Reacciones adversas. | Signos o síntomas que aparecen como efectos no deseado por acción directa del antibiótico. | | |

RESULTADOS.

En este estudio se estudiaron 33 pacientes, los cuales fueron asignados en dos grupos de tratamiento Grupo A (Ceftazidima) y grupo B (Meropenem). La media de edad de ambos grupos fue de 51 años en el grupo A y 57 años en el grupo B, con glicemias al ingreso de 95mg/dl en grupo A y 115mg/dl en grupo B, con valores máximo de hasta 238mg/dl en este último. La media de tasa de filtración glomerular fue de 84 y 79 ml/min/1.73m² en grupo A y B respectivamente con valores mínimos de hasta 54 y 45 ml/min/1.73m². El estado funcional fue medido en base a la escala de Karnofsky fue una media de 70 en ambos grupos. La media de índice de masa corporal fue de 27kg/kg, con valores máximos de 34 y 37 en grupo A y grupo B respectivamente. La media de los valores de neutrófilos al inicio del estudio fue aproximadamente de 245cc/m³, con valores máximos y mínimos similares en ambos grupos. Ninguna de las variables tuvo significancia estadística basándose en el valor de P de la prueba t de Student (Tabla 1).

En la distribución por grupo de intervención de los diferentes diagnósticos oncológicos, observamos que en el grupo A predominaron el cáncer colorrectal y tumores germinales (21%) seguido del cáncer de mama y cáncer de cabeza y cuello (14%), sin embargo en el grupo B, aunque el cáncer colorrectal fue superior (47%), el siguiente más frecuente el cáncer gástrico (21%). No tuvimos pacientes con cáncer del canal anal ni de páncreas en el grupo A, ni tumores germinales, cáncer de mama ni sarcomas en el grupo B. Se utilizó la prueba no paramétrica (chi cuadrado o Fisher), no encontrado significancia estadística por lo que se consideró que no fue necesario realizar regresión logística. (Tabla 2).

En el grupo B predominaron los diabéticos (21% vs 7%). El sexo que predominó fue el femenino siendo similar en ambos grupos (57%), el sobrepeso fue mayor en el grupo A (57%) pero la obesidad predominó en el grupo B (31%). La neutropenia de alto riesgo fue mayor en el grupo B (73%), caso contrario a la neutropenia de riesgo intermedio que fue mayor en el grupo A (57%). Una vez que se inició tratamiento empírico se realizó escalamiento de antibióticos en el 42% de los pacientes del grupo

A, siendo menos en el grupo B (10%). El 94% de los pacientes del grupo B recibió de forma continua Filgastrim, pero en el grupo B únicamente el 64%. Sin embargo no fue estadísticamente significativo el recibir de forma continua o intermitente el filgastrim. Se utilizó la prueba no paramétrica (chi cuadrado o Fisher). (Tabla 3).

Para valorar la eficacia terapéutica se utilizaron tres variables: recuperación de la fiebre antes de los 3 días pos tratamiento y menor estancia hospitalaria. Se observa que la media de días de fiebre posterior al tratamiento y la estancia hospitalaria fue mayor en el grupo A (5.5 y 12.2 días respectivamente) comparados con el grupo B (4.3 y 9.2 días). El 26% de los pacientes del grupo B necesito menos de 1 semana de hospitalización vs el 7.1% del grupo B. No hubo diferencias significativas en la estancia de 7 a 14 días, sin embargo fue mayor la estancia de más de 14 días en el grupo A (35% vs 15%). (Tabla 4).

Al comparar los días de resolución de la fiebre y diagnostico oncológico según el grado de neutropenia se observó que el 60% de todos los pacientes presentaron neutropenia de alto riesgo. El 80% del cáncer gástrico, el 80% del cáncer de pulmón, el 58% del cáncer colorrectal, el 66% de los tumores germinales presentó neutropenia de alto riesgo. Los pacientes con cáncer del canal anal, cáncer de mama y sarcoma no presentaron neutropenia de alto riesgo.

El 20% del total de cáncer gástrico, el 20% del cáncer de pulmón, el 50% del cáncer colorrectal, el 100% del cáncer de páncreas, el 100% de cabeza y cuello y el 50% de cáncer de mama tuvo resolución de la fiebre en 3 días o menos. Sin embargo el 80% del cáncer gástrico, el 60% del cáncer de pulmón, el 33% de cáncer colorrectal, el 33 de los tumores germinales, el 50% del cáncer de mama y el 100% de los sarcomas tuvo resolución de la fiebre del día 4 al 7. El 20% restante del cáncer de pulmón, el 16% del cáncer colorrectal y el 66% de los tumores germinales tuvo resolución hasta después de 7 días. (Tabla 5).

Al comparar los días de resolución de la fiebre según el grupo de intervención y grado de neutropenia, observamos que el 85% de los pacientes del grupo A con neutropenia de alto riesgo tuvo resolución de la fiebre antes de 7mo día, y de estos

la mitad en 3 o menos días comparado con el grupo B que solo el 66% tuvo resolución antes del 7 día y solo un 25 de este total en 3 días o menos. También se logró observar que el 100% de los pacientes con neutropenia febril de riesgo intermedia tuvo resolución del fiebre antes del día 7, comparado con el 87% de los pacientes del grupo A. (Tabla 6).

Se presentaron reacciones adversas gastrointestinales leves en el 20% de los pacientes del grupo B y ninguno en el grupo de A. Se presentó reacciones alérgicas leves en el 7.1% de los pacientes del grupo A, y ninguno en el grupo B. Hubo casos de trombosis venosa profunda en sitios de venopunción en 1 caso de ambos grupos. (Tabla 7)

Discusión de los resultados.

En este estudio se demostró que se obtiene un resultado favorable, sobre la reducción de la mortalidad, con la terapia antibiótica empírica en pacientes con neutropenia febril por quimioterapia para tumores sólidos en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez, confirmando así la efectividad de esta intervención indicada en la literatura internacional.

Se demostró que las características basales del paciente (edad, el sexo), sus comorbilidades (diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, obesidad), los valores de neutrófilos y el diagnóstico histológico están directamente relacionados en la respuesta clínica a los esquemas de antibióticos empíricos.

Se observó que los diferentes tipos de cáncer presentan diferentes grados de mielosupresión probablemente se deba al tipo de quimioterapia y las características de la población, por ejemplo los gastrointestinales presentan más neutropenia febril de alto grado, en comparación con los otros tipos, lo que influirá en la respuesta clínica al tratamiento.

Se demostró que meropenem en monoterapia es mejor opción antibiótica que la combinación Ceftazidima + Amikacina como tratamiento empírico inicial, demostrado en la reducción de los días de fiebre y la estancia hospitalaria en los diferentes tipos de cáncer.

Una de las limitaciones del estudio es que no se logró confirmar que la fiebre fuese infecciosa por la falta de biomarcadores de sepsis (procalcitonina) y la limitación en el procesamiento de los cultivos en nuestra unidad de salud. De esta forma no pudimos analizar los resultados según los diferentes tipos y lugares de infección.

No se logró cumplir a todos los pacientes de forma continua y mantenida estimulantes de formadores de colonias. Por esta razón no se realizó seguimiento de la neutropenia ni análisis entre esta y la eficacia de la antibioticoterapia.

No se tomó en cuenta en las características basales el estadio de la enfermedad, que pudo haber influido en la respuesta clínica, considerando más importante como variable a analizar el estado funcional.

Los resultados del estudio son similares a los encontrados en la literatura internacional consultada, por lo que sirve para tomarse como fuente a la hora de tomar decisiones.

Conclusiones.

La importancia de este estudio es que sirvió para demostrar que en nuestro medio Meropenem en monoterapia reduce los días de fiebre, la estancia hospitalaria y la necesidad de cambiar esquemas al compararse con la combinación Ceftazidima + Amikacina.

No se demostró que haya diferencias en cuanto a seguridad en ambos esquemas de tratamiento.

No sabemos cómo responderán los pacientes que participaron en este estudio ante una nueva toxicidad hematológica en la que necesiten antibioticoterapia, cuál será el esquema empírico ideal, ya que no conocemos la etiología de las infecciones ni la sensibilidad antimicrobiana en nuestros pacientes neutropénicos.

Recomendaciones.

1. Meropenem debe ser el antibiótico inicial en monoterapia para neutropenia febril.
2. Se debe evaluar si Meropenem es útil ante una nueva toxicidad hematológica.

Referencias bibliográficas.

1. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: a critical review of the initial management. *CritRevOncolHematol* 2011; 78:185–94.
2. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J ClinOncol* 2013; 31:794–810.
3. Glasmacher A, von Lilienfeld-Toal M, Schulte S, Hahn C, Schmidt-Wolf IG, Prentice A. An evidence-based evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *ClinMicrobiolInfect* 2005; 11 Suppl 5:17–23.
4. Shoai TM, Hajage D, Fihman V, Tankovic J, Cau S, Day N, et al. Gram-negative bacteremia: which empirical antibiotic therapy? *Med Mal Infect* 2014; 44:159–66.
5. Schiel X, Link H, Maschmeyer G, Glass B, Cornely OA, Buchheidt D, et al. A prospective, randomized multicenter trial of the empirical addition of antifungal therapy for febrile neutropenic cancer patients: results of the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG) Multicenter Trial II. *Infection* 2006; 34:118–26.
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *ClinInfectDis* 2011; 52:e56–93.

7. Casazza AR, Duvall CP, Carbone PP. Infection in lymphoma. Histology, treatment, and duration in relation to incidence and survival. JAMA, 1966; 197: 710-716.
8. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. Nota descriptiva No. 297 [Internet]. Washington: OPS; 2013 [citado 12 Feb 2013] [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=mesh>.
9. Cavalli F. Cáncer. El gran desafío. La Habana: Ciencias Médicas; 2012.
10. Styr B. Infection associated with asplenia: risks, mechanisms, and prevention. Am J Med, 1990; 88(5N): 33N-42N.
11. Mackowiak PA, Wasserman SS, Levine MM. A critical appraisal of 98.6 degrees F, the upper limit of the normal body temperature, and other legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. JAMA, 1992; 268: 1578-1580.
12. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis, 1997; 25: 551-573.
13. Torres HA. Neutropenia febril: una revisión del tema [Internet]. 2004 [citado 6 Mar 2013] Disponible en: http://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_3187.pdf
14. Sansó Soberats FJ, Alonso Galbán P, Torres Vidal RM. Mortalidad por cáncer en Cuba. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2010 [citado 2013 Abr 23]; 36(1): 78-94. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662010000100009&lng=es).

15. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Eng J Med*, 1993; 328 (18): 1323-1332.
16. Santos JL. Nutrition, infection and immunocompetence. *Infect Dis Clin North Am*, 1994; 8:243-267.
17. Klastersky J, Paesmans M, Georgala A, Muanza F, Plehiers B, Dubreucq L, et al. Outpatient oral antibiotics for febrile neutropenic cancer patients using a score predictive for complications. *J ClinOncol*. 2006; 24:4129–34.
18. Carmona-Bayonas A, Gomez J, Gonzalez-Billalabeitia E, Canteras M, Navarrete A, Gonzalez ML, et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer*. 2011; 105:612–seven.
19. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41:580–637.
20. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J ClinOncol*. 2013; 31:794–810.
21. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, VirizuelaEchaburu J, Antonio M, Font C, Biosca M, et al. Prediction of serious complications in patients with seemingly stable febrile neutropenia: validation of the Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia in a prospective cohort of patients from the FINITE study. *J ClinOncol*. 2015; 33:465–71

Meropenem vs Ceftazidima + Amikacina en neutropenia febril post quimioterapia.

22. Paul M, Soares-Weiser K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;CD003038.
23. Marin M, Gudiol C, Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Carratala J. Bloodstream infections in patients with solid tumors: epidemiology, antibiotic therapy, and outcomes in 528 episodes in a single cancer center. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:143–9
24. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection.* 2008; 36:396–407.

Meropenem vs Ceftazidima + Amikacina en neutropenia febril post quimioterapia.

Anexos.

Tabla 1: Características basales de la población según el grupo de intervención.

| | Ceftazidina + Amikacina n = 14 | | | | Meropenem n = 19 | | | | Valor de P |
|---|-----------------------------------|-------|-------|-----------------|---------------------|-------|-------|-----------------|---------------|
| | \bar{X} | \pm | DE | mínimo - Máximo | \bar{X} | \pm | DE | mínimo - Máximo | |
| Edad en años | 51.07 | \pm | 15.25 | 25 - 71 | 57.16 | \pm | 13.49 | 25 - 78 | 0.23 |
| Glicemia en ayunas mg/dl | 95.64 | \pm | 22.48 | 67 - 134 | 115.3 | \pm | 50.3 | 68 - 238 | 1.18 |
| Tasa de filtración glomerular ml/m | 84.07 | \pm | 16.4 | 54 - 108 | 79.6 | \pm | 15.6 | 45 - 108 | 0.44 |
| Karnofky | 72.86 | \pm | 8.25 | 60 - 90 | 70 | \pm | 10.5 | 50 - 90 | 0.4 |
| Índice de masa corporal kg/m ² | 27.71 | \pm | 4.12 | 18 - 34 | 27 | \pm | 4.5 | 20 - 37 | 0.9 |
| Conteo de neutrófilos | 247 | \pm | 123 | 98 - 470 | 243 | \pm | 103 | 90 - 470 | 0.9 |
| Días de fiebre antes del tratamiento | 3.5 | \pm | 1.82 | 1 - 7 | 3.11 | \pm | 1.44 | 1 - 7 | 0.3 |

Fuente: Meropenem vs Ceftazidima + Amikacina como terapia antibiótica de primera línea para neutropenia febril en mielosupresión por quimioterapia para tumores sólidos.

Tabla 2: Distribución de diagnóstico oncológico según el grupo de intervención (Valor de P=0.116).

| | Ceftazidina + Amikacina n = 14 | | Meropenem n = 19 | |
|-------------------------------|-----------------------------------|------|---------------------|------|
| | N° | % | N° | % |
| Diagnóstico oncológico | | | | |
| Cáncer gástrico | 1 | 7.1 | 4 | 21.1 |
| Cáncer colorrectal | 3 | 21.4 | 9 | 47.4 |
| Cáncer de canal anal | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| Cáncer de páncreas | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| Cáncer germinal | 3 | 21.4 | 0 | 0 |
| Cáncer de mama | 2 | 14.3 | 0 | 0 |
| Cáncer de cabeza y cuello | 2 | 14.3 | 1 | 5.3 |
| Sarcoma de partes blandas | 1 | 7.1 | 0 | 0 |
| Cáncer de pulmón | 2 | 14.3 | 3 | 15.8 |

Fuente: Meropenem vs Ceftazidima + Amikacina como terapia antibiótica de primera línea para neutropenia febril en mielosupresión por quimioterapia para tumores sólidos.

Tabla 3: Comorbilidades y factores de riesgo según el grupo de intervención.

| | Ceftazidina + Amikacina n = 14 | | Meropenem n = 19 | | Valor de P |
|---------------------------|-----------------------------------|------|---------------------|------|---------------|
| | N° | % | N° | % | |
| Diabetes mellitus tipo 2 | 1 | 7.1 | 4 | 21.1 | 0.36 |
| Sexo femenino | 8 | 57.1 | 11 | 57.9 | 1.01 |
| Índice de masa corporal | | | | | |
| Normopeso | 3 | 21.4 | 6 | 31.6 | |
| Sobrepeso | 8 | 57.1 | 7 | 36.8 | |
| Obesidad | 3 | 21.4 | 6 | 31.6 | 0.51 |
| Riesgo de neutropenia | | | | | |
| Alto | 6 | 42.9 | 14 | 73.7 | 0.15 |
| Mediano | 8 | 57.1 | 5 | 26.3 | |
| Utilización de filgastrín | 9 | 64.3 | 18 | 94.7 | 0.06 |

Fuente: Meropenem vs Ceftazidima + Amikacina como terapia antibiótica de primera línea para neutropenia febril en mielosupresión por quimioterapia para tumores sólidos.

Tabla 4: Comparación de los días de fiebre posterior al tratamiento y estancia hospitalaria según el grupo de tratamiento.

| | Ceftazidina + Amikacina n = 14 | | | | Meropenem n = 19 | | | | Valor de P |
|--|-----------------------------------|-------|----------|-----------------|---------------------|-------|----------|-----------------|---------------|
| | \bar{X} | \pm | DE | mínimo - Máximo | \bar{X} | \pm | DE | mínimo - Máximo | |
| Días de fiebre después del tratamiento | 5.5 | \pm | 2.5 | 2 - 10 | 4.32 | \pm | 2.38 | 2 - 12 | 0.17 |
| Días de estancia intrahospitalaria | 12.2 | \pm | 4.8 | 6 - 22 | 9.21 | \pm | 4.92 | 0 - 20 | 0.15 |
| | | | N | % | | | N | % | |
| Cambio de esquema de antibiótico | | | 6 | 42 | | | 2 | 10 | 0.04 |
| Estancia intrahospitalaria | | | | | | | | | |
| 0 a 6 días | | | 1 | 7.1 | | | 5 | 26.3 | |
| 7 a 13 días | | | 8 | 57.1 | | | 11 | 57.9 | |
| 14 a más días | | | 5 | 35.7 | | | 3 | 15.8 | |

Fuente: Meropenem vs Ceftazidima + Amikacina como terapia antibiótica de primera línea para neutropenia febril en mielosupresión por quimioterapia para tumores sólidos.

Tabla 5: Comparación de los días de resolución de la fiebre en los tipos oncológico según el grado de neutropenia

| | | | gástrico | colon | canal anal | germinal | mama | páncreas | pulmón | CC | sarcoma | TOTAL |
|--|---|--------------|-----------------|--------------|-------------------|-----------------|-------------|-----------------|---------------|-----------|----------------|--------------|
| | | | n = 5 | n = 12 | n = 1 | n = 3 | n = 2 | n = 1 | n = 5 | n = 3 | n = 1 | n = 33 |
| N | | 1-3 días | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| | E U r riesgo | 4-7 días | 3 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 11 |
| | | 8 o más días | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 4 |
| | | TOTAL | 4 | 7 | 0 | 2 | 0 | 1 | 4 | 2 | 0 | 20 |
| R O P E N I A | | 1-3 días | 0 | 4 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 6 |
| | R riesgo intermedio | 4-7 días | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 6 |
| | | 8 o más días | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | TOTAL | 1 | 5 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 13 |

Fuente: Meropenem vs Ceftazidima + Amikacina como terapia antibiótica de primera línea para neutropenia febril en mielosupresión por quimioterapia para tumores sólidos.

Tabla 6: Comparación de los días de resolución de la fiebre y grado de neutropenia según el grupo de intervención.

| | | ceftazidima + amikacina n = 14 | | meropenem n = 19 | | TOTAL n = 33 | | |
|--|----------------------|-----------------------------------|---|---------------------|----|-----------------|----|--------|
| | | N° | % | N° | % | N° | % | |
| N E U T R O P E N I A | Riesgo alto | 1 a 3 días | 1 | 16.7% | 4 | 28.6% | 5 | 25.0% |
| | | 4 a 7 días | 3 | 50.0% | 8 | 57.1% | 11 | 55.0% |
| | | 8 o más días | 2 | 33.3% | 2 | 14.3% | 4 | 20.0% |
| | | TOTAL | 6 | 100.0% | 14 | 100.0% | 20 | 100.0% |
| | Riesgo intermedio | 1 a 3 días | 3 | 37.5% | 3 | 60.0% | 6 | 46.2% |
| | | 4 a 7 días | 4 | 50.0% | 2 | 40.0% | 6 | 46.2% |
| | | 8 o más días | 1 | 12.5% | 0 | 0.0% | 1 | 7.7% |
| | | TOTAL | 8 | 100.0% | 5 | 100.0% | 13 | 100.0% |

Fuente: Meropenem vs Ceftazidima + Amikacina como terapia antibiótica de primera línea para neutropenia febril en mielosupresión por quimioterapia para tumores sólidos.

Tabla 7: Reacciones adversas de los esquemas de tratamiento.

| | Ceftazidina + Amikacina n = 14 | | Meropenem n = 19 | |
|---------------------------|-----------------------------------|------|---------------------|------|
| | N° | % | N° | % |
| Ninguna | 12 | 85.7 | 15 | 78.9 |
| Diarrea | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| Náuseas | 0 | 0 | 2 | 10.5 |
| Dolor abdominal | 0 | 0 | 1 | 5.3 |
| Rash alérgico y prurito | 1 | 7.1 | 0 | 0 |
| Trombosis venosa profunda | 1 | 7.1 | 1 | 5.3 |

Fuente: Meropenem vs Ceftazidima + Amikacina como terapia antibiótica de primera línea para neutropenia febril en mielosupresión por quimioterapia para tumores sólidos.

Ficha de recolección de la información

Características generales:

- 1) Edad en años:_____ Edad en años:_____
- 2) Sexo: M () F ()

Comorbilidades previas a quimioterapia:

- 3) Diabetes mellitus: Si () no (). Glicemia: _____ mg/dl
- 4) Insuficiencia renal: sí () no () TFG: _____ ml/min/1.73m²
- 5) VIH: Si () no (). Karnofky:_____ IMC:_____

Presentación de la neutropenia:

- 6) Días de fiebre:_____
- 7) Grado de neutropenia:_____
- 8) Estratificación de riesgo de la neutropenia. Alto () Mediano () Bajo riesgo ()
- 9) Valor de procalcitonina:_____

10) Diagnóstico oncológico:

Gastrointestinales:_____

Pleuro-Pulmonares:_____

Cabeza y cuello:_____

Osteomuscular:_____

Otros:_____

Grupo terapéutico

- 11) Meropenem () Ceftazidima + Amikacina ()
- 12) Días de fiebre tras inicio de tratamiento:_____

Estancia intrahospitalaria.

- 13) Días de estancia: _____ días.
- <1 semanas () 1-2 semanas () >2 Semanas ()
- 14) Condición al egreso:_____
- 15) Uso de Filgastrim: Si () No ()