

Piperacilina/tazobactam más amikacina vs. piperacilina/tazobactam: tratamiento en niños con neutropenia febril

Daniel Octavio Pacheco-Rosas^aLeoncio Peregrino-Bejarano^aJavier Enrique López-Aguilar^bLuis Juan-Shum^cMaría Guadalupe Miranda-Novales^d

Piperacillin/tazobactam plus amikacin vs. piperacillin/tazobactam: treatment for children with febrile neutropenia

Background: Pediatric patients with febrile neutropenia usually receive a combination of broad spectrum antimicrobials. Treatment without aminoglycoside seems to have advantages.

Objective: To compare the efficacy of piperacillin/tazobactam plus amikacin versus piperacillin/tazobactam.

Methods: Randomized, open label, controlled clinical trial. Sample size for an efficacy of 55%, and delta of 25%; 80 episodes were required for each group. Selection criteria were patients with febrile neutropenia, candidates to receive parenteral antimicrobial treatment; they were randomized to one of two groups, piperacillin/tazobactam plus amikacin (Group A), or piperacillin/tazobactam (Group B). The outcomes were failure, adverse events and death. Mantel-Haenszel chi square test and exact Fisher test were used. Reduction of relative and absolute risk (RRR and ARR), 95% confidence intervals (CI 95%) and number needed to treat (NNT) were calculated.

Results: 88 Episodes were analyzed in group A and 76 in group B. There was no statistical difference in general characteristics of patients or type of infections. There was not significant statistical difference in: failure 31.8% group A, 30.2% group B (RR 1.05, CI 95% 0.66-1.66, $p = 0.86$), or adverse events (one in each group). The RRR was 1.5%, and ARR 2%, with a NNT of 67.

Conclusion: piperacillin/tazobactam without amikacin was as effective as combination therapy in pediatric patients with febrile neutropenia.

Keywords

Neoplasms

Febrile Neutropenia

Piperacillin

Tazobactam

Amikacin

Palabras clave

Neoplasias

Neutropenia Febril

Piperacilina

Tazobactam

Amikacina

Durante décadas, el tratamiento recomendado para pacientes pediátricos con cáncer, durante un episodio de fiebre y neutropenia, ha incluido el ingreso hospitalario para la administración de antimicrobianos de amplio espectro. Si bien la mayoría de los pacientes no tienen un foco infeccioso identificado, ni cultivos positivos, se debe iniciar el tratamiento idealmente en la primera hora, ya que la infección puede progresar rápidamente y llevar a un desenlace fatal.^{1,2} Tanto las guías de manejo para pacientes adultos como pediátricos, señalan que el tratamiento inicial debe incluir un beta-lactámico con actividad antimicrobiana contra *Pseudomonas spp.* De acuerdo con el estado de gravedad del paciente o la frecuencia de patógenos resistentes en cada centro en particular, se agregará otro fármaco activo contra bacilos Gram-negativos o un glicopéptido.^{3,4} En el caso que se haya elegido terapia combinada, se recomienda suspender el segundo antimicrobiano si existe respuesta clínica favorable y los cultivos son negativos después de 24-72 horas, para disminuir los efectos secundarios y la exposición innecesaria a un esquema de mayor espectro. Con respecto a la gravedad del episodio en pacientes pediátricos, el médico se enfrenta al problema de que no existe aún una escala de riesgo que pueda aplicarse en todos los centros oncológicos y así distinguir entre pacientes de alto y bajo riesgo.

Tampoco se ha establecido el porcentaje de microorganismos resistentes que debe existir para tomar la decisión de agregar un segundo antimicrobiano. Si bien los pacientes con una infección invasiva en condición crítica se pueden separar con cierta seguridad de aquellos con bajo riesgo,^{5,6} hay grandes variaciones para definir la mejor estrategia de tratamiento para los pacientes que permanecen hospitalizados.^{7,8,9}

En la revisión sistemática realizada por Paul *et al.*,¹⁰ en la cual se incluyeron 71 estudios efectuados de 1983 a 2012, se encontró que el tratamiento con beta-lactámico fue superior al beta-lactámico en combinación con aminoglucósido, teniendo como desenlace principal la mortalidad por cualquier causa (RR = 0.87, IC 95%: 0.75-1.02), sin diferencia estadísticamente significativa. Al efectuar la comparación por tipo de beta-lactámico, solamente piperacilina/tazobactam se

^aInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Departamento de Infectología. Ciudad de México, México

^bInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Departamento de Oncología. Ciudad de México, México

^cInstituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Departamento de Hematología. Ciudad de México, México

^dInstituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Unidad de Investigación en Epidemiología Hospitalaria. Ciudad de México, México

Comunicación con: María Guadalupe Miranda Novales
Teléfono: (55) 5627 6900, extensiones 22507 y 21071
Correo electrónico: guadalumiranda@outlook.es;
guadalupe.mirandan@imss.gob.mx

Recibido: 08/02/2019

Aceptado: 20/02/2019

Introducción: los pacientes pediátricos con neutropenia febril habitualmente reciben una combinación de antimicrobianos de amplio espectro. La terapia sin aminoglucósido parece tener ventajas.

Objetivo: comparar la eficacia de piperacilina/tazobactam más amikacina frente a la de piperacilina/tazobactam.

Métodos: ensayo clínico controlado aleatorizado. Tamaño de muestra para una eficacia de 55%, y delta de 25%; se calcularon 80 episodios por grupo. Fueron seleccionados pacientes con neutropenia febril, candidatos a recibir antimicrobiano parenteral; se aleatorizaron a recibir piperacilina/tazobactam más amikacina (grupo A) o piperacilina/tazobactam (grupo B). Los desenlaces fueron falla, eventos adversos y muerte. Se emplearon las pruebas Chi

cuadrada de Mantel-Haenszel y exacta de Fisher. Se calculó la reducción de riesgo relativo y absoluto (RRR y RRA), intervalos de confianza 95% (IC 95%) y número necesario a tratar (NNT).

Resultados: se analizaron 88 episodios en el grupo A y 76 en el grupo B. No hubo diferencias estadísticas en características generales ni en el tipo de infecciones. No se encontró diferencia significativa en: falla 31.8% grupo A, 30.2% grupo B (RR 1.05, IC 95% 0.66-1.66, $p = 0.86$), ni en los eventos adversos (uno en cada grupo). La RRR fue de 1.5%, RRA de 2%, con un NNT de 67.

Conclusión: la terapia con piperacilina/tazobactam sin amikacina fue tan efectiva como la terapia combinada para pacientes pediátricos con neutropenia febril.

asoció con mayor sobrevida, en comparación con la terapia combinada (RR = 0.62, IC 95%: 0.4 a 0.96; 1093 episodios analizados). Para los estudios que solo incluyeron niños, el RR fue de 0.8 (IC 95%: 0.29 a 1.64). Los eventos adversos fueron significativamente menores en el grupo que recibió monoterapia, sobre todo para el desarrollo de falla renal (RR = 0.45, IC 95%: 0.35-0.57). La nefrotoxicidad fue el evento adverso más común en el grupo de terapia combinada, aun en estudios donde se administró el aminoglucósido una vez al día. El número necesario a dañar con el tratamiento combinado fue de 34 sujetos (IC 95%: 20 a 104) para cualquier efecto adverso, y de 31 sujetos (IC 95%: 24 a 42) para nefrotoxicidad. Los autores concluyeron que la monoterapia puede considerarse como el tratamiento empírico estándar para pacientes con neutropenia febril, y que los ensayos clínicos no apoyan el tratamiento combinado, aun en infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. En el Hospital de Pediatría del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, el tratamiento recomendado para pacientes con cáncer y neutropenia febril ha incluido amikacina en combinación con el beta-lactámico (carbenicilina, ceftazidima,¹¹ y en los últimos años piperacilina/tazobactam).

Debido a las recomendaciones y evidencia actual, se propuso este estudio con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la monoterapia en comparación con la terapia combinada.

Material y métodos

El ensayo clínico controlado aleatorizado abierto se llevó a cabo en el Hospital de Pediatría del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México.

Todos los pacientes de un mes a 17 años de edad eran elegibles para su reclutamiento, que tuvieran alguna enfermedad hemato-oncológica, que ingresaran por un episodio de neutropenia y fiebre,³ o por presentarla durante su hospitalización. Se excluyeron los pacientes con insuficiencia renal aguda o crónica, con sepsis grave o choque séptico, alérgicos a alguno de los antimicrobianos

empleados en el estudio, y los que hubieran recibido tratamiento antimicrobiano parenteral en las 96 horas previas. Se eliminaron los pacientes que recibieron menos de 96 horas del tratamiento asignado, y los que tuvieron aislamiento de un microorganismo resistente al esquema empleado o un sitio de infección que implicara recibir tratamiento dirigido con un antimicrobiano diferente.

El tamaño de la muestra fue calculado de acuerdo a la fórmula descrita originalmente por Pocock¹² para ensayos de equivalencia, tomando en cuenta una probabilidad de eficacia de 55%,^{13,14} con delta de 25%, alfa de 0.05 y beta de 0.8, requiriéndose un total de 80 episodios de fiebre y neutropenia por grupo.

La intervención (variable independiente) consistió en proporcionar un esquema distinto de antibiótico de manera aleatoria, a todo paciente con fiebre y neutropenia. Los pacientes del grupo A, o control, recibieron diariamente la terapia combinada, a base de piperacilina/tazobactam (PIP-TZ) más amikacina. Los pacientes del grupo B, o grupo experimental, fueron tratados únicamente con PIP-TZ.

La variable principal de resultado (dependiente) fue la falla terapéutica, definida como la persistencia de la fiebre y/o datos clínicos de infección al cuarto día de iniciado el tratamiento, o la defunción atribuida a la infección. Las variables secundarias fueron:

- A. Eventos adversos. Definidos como cualquier ocurrencia médica indeseable que puede presentarse con el uso de un medicamento, pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.¹⁵ De acuerdo a la intensidad de los síntomas fueron clasificados como leves, moderados y severos, y según su desenlace, en graves y no graves.
- B. Sobreinfección. Infección diferente a la inicial, ocurrida durante el tratamiento, o bien, siete días después de haber finalizado el esquema de tratamiento.
- C. Recaída. Episodio nuevo de fiebre y de neutropenia, después de los 30 días de haber resuelto el primer episodio.

Para el reclutamiento se evaluaron todos los pacientes hemato-oncológicos que presentaron neutropenia asociada a fiebre. Cuando se cumplía con los criterios de inclusión se procedió a solicitar consentimiento informado a los padres o tutores, y asentimiento a los mayores de 7 años, informándoles de la naturaleza del tratamiento y sus posibles riesgos. Mediante una tabla de números aleatorios se anotó el tratamiento correspondiente y se guardó en sobre cerrado. Al consentir el ingreso al estudio, el paciente fue asignado a uno de los dos grupos de tratamiento, grupo A o grupo B, de acuerdo al sobre consecutivo. La dosis empleada de PIP-TZ fue de 300 mg/kg/día dividido en 4 dosis, sin exceder como dosis máxima 13 g al día (3.25 g/dosis). La dosis de amikacina administrada al grupo A fue de 20 mg/kg/día cada 24 horas, sin exceder 1.5 g/día. Todos los antimicrobianos fueron administrados por vía intravenosa, las infusiones se realizaron en un lapso de 20 a 30 minutos (**figura 1**).

Evaluación clínica y de laboratorio. Se realizó una historia clínica completa y examen físico al momento del ingreso de cada paciente al estudio. Al inicio se solicitó biometría hemática completa, proteína C reactiva (PCR), química sanguínea, examen general de orina y dos hemocultivos periféricos, estos últimos tomados de dos sitios de venopunción diferentes, con intervalo de 30 minutos entre cada uno y al inicio del tratamiento antimicrobiano. Todos los pacientes fueron evaluados cada 24 horas por dos investigadores para registrar los cambios en su estado clínico. Las modificaciones y duración del tratamiento que fueron necesarias se realizaron por el médico tratante del Servicio de Infectología, tomando las decisiones de acuerdo a las guías de manejo vigentes para episodios de neutropenia y fiebre.

Los episodios febriles fueron clasificados como: (i) infecciones microbiológicamente documentadas con o sin bacteriemia, (ii) infecciones clínicamente documentadas y (iii) fiebre sin origen. En el desenlace se consideró como falla al tratamiento cuando hubo persistencia de la fiebre a las 96 horas, o si el paciente falleció a consecuencia de la infección primaria. Para la vigilancia de nefrotoxicidad se registró el nivel de creatinina sérica del paciente antes de recibir el esquema antimicrobiano correspondiente, a los 7 días de recibir tratamiento con antimicrobianos (o a su egreso) y al final del tratamiento; se consideró nefrotoxicidad al identificar un incremento de 0.5 mg/dL de creatinina sérica respecto al valor inicial.

Se registraron todas las modificaciones al tratamiento. Se consideró violación al protocolo cuando no existió un criterio de falla terapéutica, pero se realizaron modificaciones al tratamiento empírico inicial, o bien, cuando se agregaron antimicrobianos sin apearse a las guías de manejo. Todos los pacientes, tanto del grupo A como del grupo B, estuvieron en seguimiento hasta que finalizaron su tratamiento, independientemente de que lo hayan cumplido, o no, y de la causa de su eliminación, igualmente, todos se evaluaron en el análisis por intención a tratar (**figura 1**).

En el análisis estadístico se empleó Chi cuadrada para diferencia de proporciones (Mantel-Haenszel), prueba exacta de Fisher y prueba *U* de Mann-Whitney. Se realizó el cálculo de reducción de riesgo absoluto y atribuible, con

intervalos de confianza de 95% (IC 95%) y números necesarios a tratar y a dañar. Se efectuó un análisis por intención a tratar y por protocolo.

Se llevó a cabo un análisis multivariado tipo regresión logística para controlar las variables de confusión que podrían haber influido en la respuesta al tratamiento. Para ello, se conformaron 4 grupos etarios: lactantes de uno a 24 meses; pre-escolares de 2 a 5 años; escolares de 6 a 11 años, y adolescentes de 12 a 17 años.

Se siguieron los principios éticos emitidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El estudio se clasificó como de investigación con riesgo mayor al mínimo, por realizarse una asignación aleatoria a un tratamiento; y dio inicio después de la aprobación del Comité Local de Ética e Investigación (R-2005-3603-87). Los padres o tutores firmaron carta de consentimiento informado al inicio del estudio, a los pacientes mayores de 7 años se les solicitó carta de asentimiento.

Resultados

Durante un periodo de 24 meses se evaluaron un total de 278 episodios de neutropenia y fiebre en pacientes candidatos a participar en el estudio, se excluyeron 88 por no cumplir con los criterios de inclusión, fueron aleatorizados 190 episodios. Se asignaron 100 pacientes al grupo A (terapia que incluyó amikacina), y al grupo B, 90 pacientes (grupo experimental, sin amikacina). Del grupo A, un total de 98 pacientes recibieron tratamiento, y 12 pacientes no lo completaron; del grupo B, fueron 89 pacientes quienes recibieron el tratamiento y 14 no lo completaron. En total, se analizaron 88 episodios en el grupo A y 76 episodios en el grupo B. En la **figura 1** se muestran los motivos por los cuales no se completó la intervención en varios pacientes.

Con relación a las características de los pacientes asignados a cada uno de los grupos, no se observó diferencia estadísticamente significativa para las variables demográficas, estado nutricional, tipo de neoplasia, la presencia de catéter permanente, el uso de medicamentos nefrotóxicos, y la cifra de PCR al ingreso al protocolo (**cuadro I**).

De los 164 episodios de neutropenia febril, 75 (42.6%) correspondieron a la clasificación de fiebre sin origen, 69 episodios (42%) presentaron infección por diagnóstico clínico y solamente en 20 episodios (12.1%) se identificó un microorganismo causal. Las infecciones que se presentaron con mayor frecuencia fueron las del tracto respiratorio (53.5%), seguidas las del tracto gastrointestinal (25%) y en tercer lugar, las de piel y tejidos blandos (21.4%). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la distribución por tipo de episodio y el grupo de tratamiento. Los microorganismos que se identificaron se muestran en el **cuadro II**.

Del total de los 164 episodios, se registraron 51 (31%) fallas al tratamiento empírico inicial, 28 en el grupo A y 23 en el grupo B, sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa (RR = 1.05, IC 95%:

Cuadro I Características de los pacientes con episodios de neutropenia febril

Característica	Tratamiento		Total	Valor de p^*
	Grupo A ($n = 88$)	Grupo B ($n = 76$)		
Sexo				
Femenino	49	44	93	0.77
Masculino	39	32	71	
Edad				
Mediana (años)	6.5	6	-	0.87**
(mínima - máxima)	(1 - 17 años)	(7 meses - 15 años)		
Tipo de neoplasia				
Tumor sólido	31	34	65	0.16
Hematológica	57	42	99	
Estado nutricional				
Eutrófico	57	47	104	0.76
Falla para crecer	5	3	8	
Sobrepeso	6	3	9	
Obesidad	1	1	2	
Desnutrición aguda	13	12	25	
Desnutrición crónica	6	10	16	
Catéter permanente	14	7	21	0.24
Medicamentos nefrotóxicos	17	15	32	0.94
PCR mg/dL				
0 - 49	49	35	84	0.32
50 - 100	14	11	25	
101 - 500	25	30	55	

Grupo A Pacientes tratados con piperacilina/tazobactam y amikacina

Grupo B Pacientes tratados con piperacilina/tazobactam

* Prueba Chi cuadrada de Mantel-Haenszel

**Prueba *U* de Mann-Whitney

PCR Proteína C reactiva

0.66-1.66, $p = 0.86$). Los pacientes con falla recibieron un segundo esquema antimicrobiano, que incluyó imipenem o meropenem, y vancomicina si contaban con un dispositivo intravascular.

No se encontró diferencia al incluir los desenlaces secundarios (sobreinfección, recaída). No fue posible comparar la diferencia de la variable microorganismos multirresistentes, ya que no se presentó el desenlace en alguno de los grupos (**cuadro III**). En 37.5% de los pacientes del grupo A y 38% del grupo B se agregaron otros antimicrobianos, principalmente vancomicina, para dar cobertura a microorganismos Gram-positivos. En los episodios que se agregó antimicótico, se empleó anfotericina B en 65%, y en el resto fluconazol. Un paciente asignado al grupo A falleció, su diagnóstico fue de neumonía grave, que evolucionó a falla respiratoria; en el cultivo de lavado broncoalveolar se recuperó *Candida albicans* y *Streptococcus spp* (**cuadro III**).

Durante el transcurso del estudio, no se documentó nefrotoxicidad. Se registró en cada grupo un evento adverso atribuido a la infusión de antimicrobianos, manifestado como reacción exantemática de leve a moderada, que mejoró con la administración de antihistamínicos. Se verificó la dilución de los fármacos y la velocidad de administración y no volvió a presentarse en la siguiente dosis, por lo que en ningún caso el tratamiento tuvo que modificarse por el efecto adverso.

Conforme al análisis multivariado (**cuadro IV**) únicamente el tener aislamiento microbiológico se asoció independientemente a un mayor riesgo para una falla terapéutica, con un RR de 4.36, (IC 95%: 1.52-12.51, $p = 0.006$).

Para el análisis por protocolo, al efectuar el cálculo de la reducción del riesgo, se obtuvo 1.5% de reducción del riesgo

relativo (RRR) y 2% de reducción de riesgo absoluto (RRA), con un número necesario a tratar (NNT) para prevenir un desenlace desfavorable de 67. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

El análisis de intención de tratar se calculó con un desenlace similar para los pacientes que se perdieron en el seguimiento tanto del grupo A como del grupo B, la RRA fue de 1.41%, con un NNT de 70 pacientes.

En el caso de hacer el cálculo con el peor escenario, con el supuesto de que los pacientes en el grupo B (experimental) tuvieran un desenlace desfavorable y los del grupo A (control) un desenlace favorable, el incremento en el riesgo absoluto fue de 12.66%, con un número necesario a dañar de 7.9 pacientes tratados con la monoterapia (PIP-TZ) para que se presentara un efecto adverso. Para ninguno de los cálculos se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de uno de los dos tratamientos.

Discusión

Los resultados del presente estudio demostraron que no hubo diferencia en el porcentaje de éxito terapéutico al comparar ambas modalidades de tratamiento empírico para episodios de neutropenia y fiebre en niños con cáncer (69.6% frente a 69.8%). Esto es similar a la respuesta al tratamiento reportada por otros autores para los tratamientos combinados.¹⁶ Algunos centros optan por reportar el porcentaje de éxito considerando el desenlace al final del episodio de fiebre y neutropenia, aun realizando

Cuadro II Agentes etiológicos identificados en los pacientes con neutropenia febril

Agente	Grupo A (n = 12)	Grupo B (n = 8)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1
<i>Streptococcus del grupo viridans</i>	2	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2
<i>Escherichia coli</i>	2	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	0
<i>Moraxella spp</i>	0	1
<i>Candida albicans</i> y <i>Streptococcus spp</i>	1	0

Grupo A Pacientes tratados con piperacilina/tazobactam y amikacina

Grupo B Pacientes tratados con piperacilina/tazobactam

Cuadro III Tipo de infección y desenlaces de los pacientes con neutropenia febril

Variable	Tratamiento		Total	Valor de <i>p</i>
	Grupo A (<i>n</i> = 88)	Grupo B (<i>n</i> = 76)		
Fiebre sin origen	38	37	75	0.66
Aislamiento microbiológico	12	8	20	0.77
Infección clínica	38	31	69	0.45
Uso de FEG	38	35	73	0.71
Falla*	28	23	51	0.86
Fiebre persistente	10	12	22	0.31
Sobreinfección	1	2	3	
Recaída	16	7	23	
Microorganismo resistente	0	2	2	NA
Defunción	1	0	1	
Modificación al tratamiento				
Se agregó otro antimicrobiano	33	29	62	0.26
Antimicótico	19	13	32	0.62
Eventos adversos	1	1	2	0.36

FEG Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

* RR = 1.05 (IC 95%: 0.66 - 1.66)

NA No aplica el análisis

Cuadro IV Análisis multivariado de los factores asociados a falla terapéutica en pacientes con neutropenia febril

Variable	Riesgo relativo	Intervalo de confianza 95%	Valor de <i>p</i>
Uso de FEG	1.617	.485 - 5.75	.416
Aislamiento microbiológico	4.36	1.52 - 12.51	.006
Estado nutricional	.992	.814 - 1.21	.948
Tratamiento	.980	.487 - 2.08	.987
Sexo	.763	.369 - 1.61	.476
Grupo etario	.906	.561 - 1.46	.685
Tipo de neoplasia	.551	.148 - 2.05	.375
Catéter permanente	.399	.099 - 1.60	.195
PCR > 50 mg/dL	.964	.470 - 1.97	.920

FEG Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos

PCR Proteína C reactiva

modificaciones al esquema inicial y con ello, alcanzan porcentajes de éxito cercanos al 90%,¹⁷ lo cual también es similar a lo registrado en los participantes. Estos porcentajes elevados de respuesta se explican por la mayor frecuencia de infecciones localizadas en piel y tejidos blandos, vías respiratorias superiores y episodios de enfermedad diarreica aguda, en la población pediátrica, condiciones que habitualmente se resuelven sin complicaciones.

El porcentaje de aislamiento microbiológico fue menor a lo reportado en otros estudios (20-25%),^{17,18} y en el estudio publicado previamente de nuestro centro hospitalario (33.3%).¹¹ Destaca la mayor frecuencia de aislamiento de cocos Gram-positivos, a pesar de que el número de pacientes con un dispositivo intravascular permanente no es elevado. En otro centro de tercer nivel de atención a la salud de la Ciudad de México, la frecuencia de aislamiento en sangre fue superior (17%), pero predominaron los bacilos Gram-negativos.¹⁹

De los episodios con identificación microbiológica, la PCR al momento del ingreso fue mayor a 90 mg/L en todos, a excepción de un paciente. El desempeño de la prueba fue evaluado previamente en este grupo de pacientes, y aun con un valor de corte de 60 mg/L, la sensibilidad y especificidad fueron de 94% para infección bacteriana.²⁰ Llama la atención que en 45 pacientes que no tuvieron aislamiento microbiológico se obtuvo un resultado de PCR mayor a 60 mg/L. Estos valores destacan la necesidad de contar con otro tipo de estudios más sensibles (detección de antígenos bacterianos, pruebas moleculares, serología, inmunofluorescencia, entre otros), para incrementar la posibilidad de poder identificar el agente etiológico del episodio de fiebre atribuido a infección, y así ofrecer el tratamiento específico.

La principal manifestación de falla al tratamiento de acuerdo con las variables de desenlace, fue la persistencia de la fiebre ($n = 10$ en el grupo A, y $n = 12$ en el grupo B). En más de la tercera parte de los episodios hubo modificaciones en el tratamiento empírico inicial; lo cual, en casi todos los casos, consistió en agregar otro antimicrobiano. Las modificaciones se realizaron con base en las condiciones clínicas de cada paciente y la decisión de los médicos tratantes. No existe una recomendación definitiva para el abordaje terapéutico de los pacientes con fiebre persistente.

Recientemente se actualizaron las recomendaciones para agregar tratamiento antifúngico de forma empírica a todos pacientes con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo y a aquellos con dosis elevadas de corticoesteroides;²¹ si la recomendación se hubiera utilizado en estos pacientes, el uso de antifúngicos registrado sería mayor.

Por otro lado, cobra relevancia la cantidad de pacientes que tuvieron una recaída, 60% de ellos presentó infección microbiológicamente documentada en el siguiente episodio. Este dato ha sido destacado por Demirel *et al.*,²² quienes encontraron mayor riesgo, tanto de infección clínica como microbiológicamente documentada, de infecciones fúngicas y mayor mortalidad en los episodios de las recaídas, por lo que se deben anticipar las complicaciones en estos pacientes.

Respecto a la seguridad de ambas modalidades de tratamiento, no se documentó nefrototoxicidad, y la frecuencia de eventos adversos fue muy baja. Zengin *et al.*, reportaron en un ensayo clínico similar al presente, un evento de incremento de creatinina en el grupo de terapia combinada (35 episodios) y ninguno en el grupo sin aminoglucósido (37 episodios).²³ En otra revisión sistemática más reciente, sobre las alternativas de tratamiento antimicrobiano empírico en pacientes pediátricos, no se encontró diferencia cuando se compara la monoterapia contra esquemas que incluyen aminoglucósido.²⁴

Hasta el momento no se ha demostrado la superioridad de alguno de los beta-lactámicos utilizados como terapia empírica, es así que es impropio realizar una recomendación definitiva;²⁵ por tanto, los perfiles locales de resistencia son los que determinan el fármaco a elegir. Cada centro hospitalario debe establecer su guía diagnóstico-terapéutica.

El estudio tiene varias limitaciones. No fue posible realizar un cegamiento para que ambos tratamientos fueran idénticos en su administración. El fundamento para el cálculo de tamaño de muestra fue el desenlace principal (falla) y, al encontrar un número reducido de eventos adversos, no se pudo establecer una diferencia entre el grupo con y sin aminoglucósido.

Con los resultados obtenidos, la conclusión de la investigación es que la terapia con piperacilina/tazobactam sin amikacina fue tan efectiva como el tratamiento con su combinación en los pacientes pediátricos con neutropenia febril.

Agradecimientos

Este estudio fue realizado con apoyo del financiamiento FIS/IMSS/PROT/GII/982.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

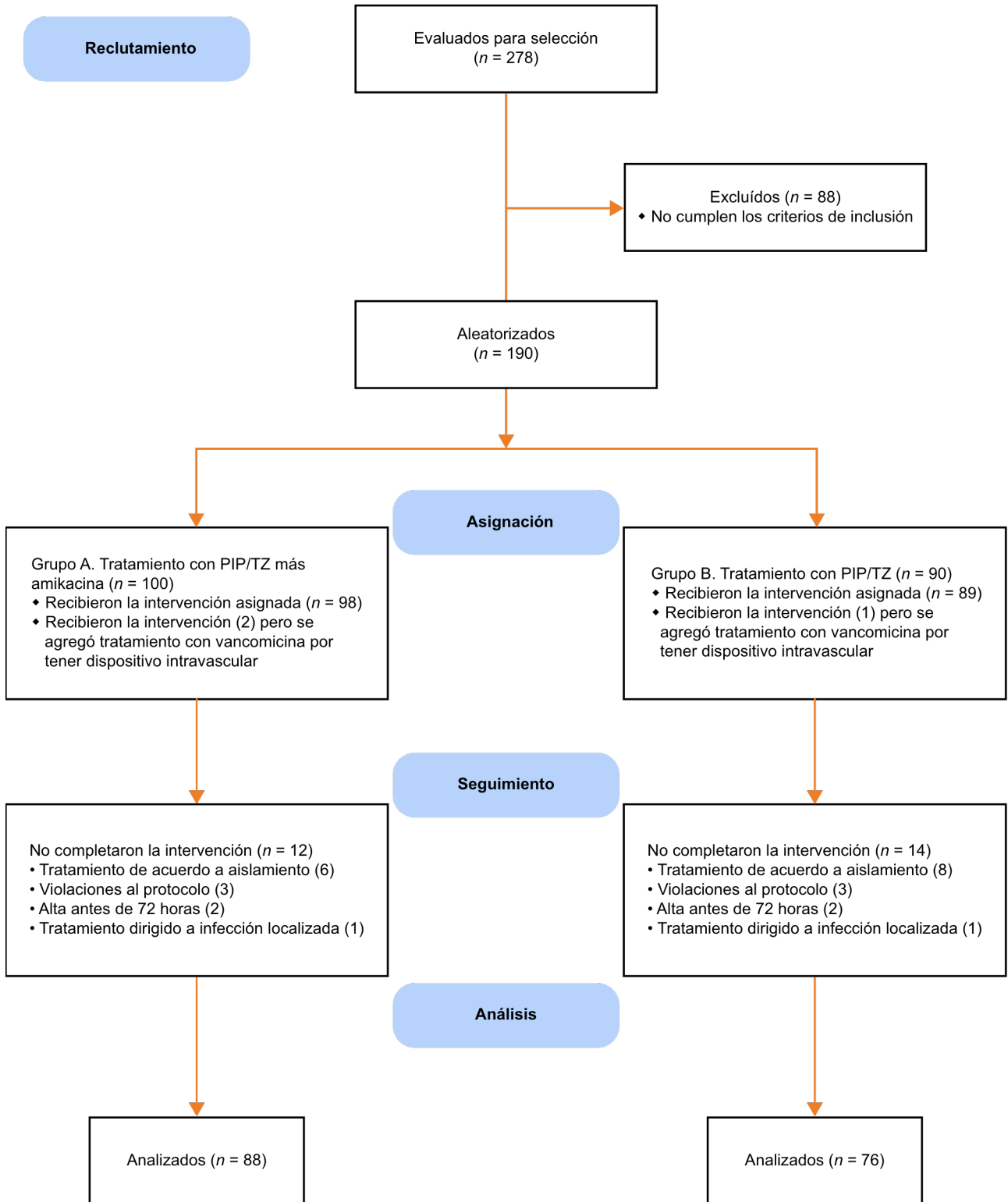
Referencias

- 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. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4):e56-e93. DOI: 10.1093/cid/cir073
- Forde C, Scullin P. Chasing the golden hour-lessons learned from improving initial neutropenic sepsis management. *BMJ Quality Improvement Reports.* 2017;6:u204420.w6531. DOI: 10.1136/bmjquality.u204420.w6531. eCollection 2017
- Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(18):2082-94. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.7017
- Downes KJ, Zaoutis TE, Shah SS. Guidelines for management of children with fever and neutropenia. *J*

- Pediatr Infect Dis Soc. 2013;2(3):281-5. DOI: 10.1093/jpids/pit035
5. Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, Enriquez M, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever and neutropenia. *Clin Infect Dis.* 2002;35(6):678-83. DOI: 10.1086/342064
 6. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Venegas M, O'Ryan M et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(12):1318-23. DOI: 10.1097/01.inf.0000436128.49972.16
 7. Delebarre M, Tiphaine A, Martinot A, Dubos F. Risk-stratification management of febrile neutropenia in pediatric hematology-oncology patients: Results of a French nationwide survey. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63(12):2167-72. DOI: 10.1002/pbc.26121
 8. Livadiotti S, Milano GM, Serra A, Folgori L, Jenkner A, Castagnola E, et al. Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centers: prophylaxis, empirical therapy and nursing prevention procedures of infectious complications. *Haematologica.* 2012;97(1):147-50. DOI: 10.3324/haematol.2011.048918
 9. Rivas-Ruiz R, Villasis-Keever M, Miranda-Navales G, Castelán-Martínez OD, Rivas-Conteras S. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropaenic event. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019, Issue 3. Art. No.: CD009031. DOI: 10.1002/14651858.CD009031.pub2
 10. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6: CD003038. DOI:10.1002/14651858.CD003038.pub2
 11. Miranda-Navales MG, Belmont-Martínez L, Villasis-Keever MA, Penagos-Paniagua M, Bernaldez-Ríos R, Solórzano Santos F. Empirical antimicrobial therapy in pediatric patients with neutropenia and fever. Risk factors for treatment failure. *Arch Med Res.* 1998;29(4):331-35.
 12. Jones B, Jarvis P, Lewis JA, Ebbutt AF. Trials to assess equivalence: the importance of rigorous methods. *BMJ.* 1996;313(7048):36-9. DOI: 10.1136/bmj.313.7048.36
 13. Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Kishimoto K, Yasuda K, Kobayashi K. Comparison between piperacillin/tazobactam and cefepime monotherapies as an empirical therapy for febrile neutropenia in children with hematological and malignant disorders: A prospective, randomized study. *Pediatr Blood Cancer.* 2015;62(2):356-58. DOI: 10.1002/pbc.25178
 14. Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Kishimoto K, Hori D, Matsushima S, et al. Differential efficacy of empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in adolescent/young adult (AYA) and child patients. *Int J Hematol.* 2018;108(5):543-49. DOI: 10.1007/s12185-018-2503-6.
 15. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-220-SSA1-2015, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Disponible en: http://diariooficial.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5238160&fecha=08/03/2012
 16. Kobayashi S, Ito M, Sano H, Mochizuki K, Akaihata M, Waragai T, et al. Clinical analysis of combination therapy for febrile neutropenic patients in childhood cancer. *Pediatr Int.* 2013;55(1):65-71. DOI: 10.1111/ped.12025
 17. Demirkaya M, Celebi S, Sevinir B, Hacimustafaoglu M. Randomized comparison of piperacillin-tazobactam plus amikacin versus cefoperazone-sulbactam plus amikacin for management of febrile neutropenia in children with lymphoma and solid tumors. *Pediatr Hematol Oncol.* 2013;30(2):141-8. DOI: 10.3109/08880018.2012.756565
 18. Aamir M, Abrol P, Sharma D, Punia H. A clinical evaluation of efficacy and safety of cefepime monotherapy versus piperacillin-tazobactam in patients of paediatric age group with febrile neutropenia in a tertiary care centre of north India. *Trop Doct.* 2016;46(3):142-8. DOI: 10.1177/0049475515617571
 19. Avilés-Robles M, Ojha RP, González M, Ojeda-Diezbarroso K, Dorantes-Acosta E, Jackson BE, et al. Bloodstream infections and inpatient length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City. *Am J Infect Control.* 2014;42(11):1235-7. DOI: 10.1016/j.ajic.2014.07.021
 20. Penagos-Paniagua M, Villasis-Keever MA, Miranda-Navales MG, Tapia-Marcial A, Rivera-Márquez H, Bernaldez-Ríos R, et al. Utilidad de la proteína C reactiva para el diagnóstico de infección bacteriana en el paciente pediátrico con cáncer fiebre y neutropenia. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012;69(5):376-83.
 21. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Phillips B et al. Risk factors for invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(3):191-8. DOI: 10.1093/jpids/pix030
 22. Demirel A, Tabak F, Ar MC, Mete B, Öngören S, Yemisen M, et al. Secondary infections in febrile neutropenia in hematological malignances: more than another febrile neutropenic episode. *Turk J Haematol.* 2015;32(3):243-50. DOI: 10.4274/tjh.2013.0422
 23. Zengin E, Sarper N, Kilic SC. Piperacillin/tazobactam monotherapy versus piperacillin/tazobactam plus amikacin as initial empirical therapy for febrile neutropenia in children with acute leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2011;28(4):311-20. DOI: 10.3109/08880018.2011.557144
 24. Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis LL, Sung L. Strategies for empiric management of pediatric fever and neutropenia in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2016;34(17):2054-60. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.8591
 25. Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical treatment for febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;11: CD005197

Cómo citar este artículo: Pacheco-Rosas DO, Peregrino-Bejarano L, López-Aguilar JE, Juan-Shum L, Miranda-Navales MG. Piperacilina/tazobactam más amikacina vs. piperacilina/tazobactam: tratamiento en niños con neutropenia febril. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2019;57(2):65-73.

Figura 1 Participantes en el ensayo clínico. Pacientes pediátricos con neutropenia febril, los del grupo A fueron tratados con piperacilina/tazobactam más amikacina, los del grupo B con piperacilina/tazobactam.



PIP/TZ Piperacilina/Tazobactam