

# TRATAMIENTO ANTIBIOTICO DEL NIÑO CON NEUTROPENIA Y FIEBRE. Una historia con muchos cambios.

Dr. Hugo Paganini

## INTRODUCCION

Hace más de 35 años, el Dr. Gerald Bodey y colaboradores<sup>1</sup> establecieron que cuando un enfermo con leucemia linfoblástica tenía bajo el número de neutrófilos circulantes, aumentaba en forma significativa la incidencia de infecciones severas. Estas infecciones cursaban con alta mortalidad si el paciente no era tratado rápidamente con antibióticos de amplio espectro.

Desde 1966, en el momento que estos autores establecen el precepto básico que la neutropenia y fiebre (NF) es una urgencia infectológica, hasta la fecha, se han sucedido numerosos avances en el tratamiento que han contribuido a una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida de los pacientes. El objetivo de esta comunicación es repasar históricamente lo que ha sucedido en el tratamiento de los niños con NF con enfermedades hematológicas y sometidos a quimioterapia, haciendo especial énfasis en lo acontecido en nuestro hospital en los últimos diez años.

## El Pasado

### 1. Hacia la creación de un perfil de riesgo de mortalidad

Luego de los trabajos iniciales de Bodey y colaboradores<sup>1</sup>, se pudo establecer que no todos los pacientes con NF con enfermedades hematológicas bajo tratamiento quimioterápico se comportaban de la misma manera frente a las infecciones. La gravedad de las mismas está determinada por la enfermedad de base y el tratamiento quimioterápico que recibe el paciente.

Diferentes estudios han demostrado en niños<sup>2-8</sup>

y en adultos<sup>9,10</sup> que existen elementos desde el punto de vista clínico y de los exámenes complementarios que permiten predecir el riesgo de mortalidad del paciente con NF. Los primeros estudios publicados fueron realizados por Talcott JA, y colaboradores<sup>9</sup>, quienes mediante el análisis de pacientes adultos pudieron establecer diferentes tipos de riesgo en la NF. Al tipo 1 pertenecían los pacientes hospitalizados con NF, al tipo 2 los pacientes ambulatorios con algún signo de comorbilidad agregado, al tipo 3 los ambulatorios con su enfermedad de base no controlada y al tipo 4, los ambulatorios sin ninguna característica de las anteriores. Posteriormente surgieron diversos estudios en niños<sup>4-6</sup>.

Entre 1988 y 1994, analizamos prospectivamente en nuestro hospital 863 episodios de neutropenia y fiebre<sup>3</sup>. Mediante la realización de un análisis multivariado se pudo establecer que los niños con neutropenia menor a 100 por mm<sup>3</sup>, con alguna complicación no infecciosa agregada y con bacteremia tenían mayor riesgo de morir que aquellos que no las padecían (Tabla 1).

**TABLA 1: FACTORES ASOCIADOS CON MAYOR MORTALIDAD ANALIZADOS MEDIANTE UN ANALISIS MULTIVARIADO EN 863 EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE (1988-1994).**

Factor	Riesgo relativo (IC 95%)	Valor de p
Complicación no infecciosa	30.20 (8.80-103.5)	< 0.001
Neutrófilos < 100/mm <sup>3</sup>	4.87 (1.72-13.8)	< 0.003
Bacteriemia	3.19 (1.08-9.29)	< 0.035

A partir de 1994 establecimos en el hospital Juan P. Garrahan, que los niños con NF que tenían fac-

Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

tores de bajo riesgo podían ser tratados en forma diferente que aquellos que poseían riesgo mayor. Durante el año 1995, realizamos un análisis de 239 episodios de NF de bajo riesgo tratados con ceftriaxona y amikacina durante 7 días<sup>11</sup>. La efectividad clínica fue de 72%, semejante a la relatada en la literatura internacional<sup>12</sup>. En este trabajo pudimos refinar el perfil de riesgo, incorporando algunos elementos clínicos que hicieron más efectiva la categorización del paciente. Se estableció que los pacientes con foco clínico de riesgo (Ej. celulitis perianal, sobre la zona del catéter, de boca, con enteritis o mucositis severa), con algún signo de comorbilidad asociado (Ej. trastornos metabólicos refractarios al tratamiento, distress respiratorio, insuficiencia hepática o renal e hipertensión arterial), junto al hemocultivo positivo tenían mayor riesgo de morir. La presencia de un episodio de NF de origen intranosocomial o la recaída del mismo y el mal estado clínico del paciente son signos de alto riesgo.

Concomitantemente, durante las últimas dos décadas han sucedido cambios importantes en la epidemiología de las infecciones de los pacientes con NF. Hemos asistido a un aumento de las infecciones por cocos gram positivos y hongos, y a una disminución de las causadas por bacilos gram negativos<sup>13-17</sup>. Se ha observado además que las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* disminuyeron notablemente su frecuencia en el país y en el mundo<sup>7,14</sup>. Con el perfil de riesgo empleado en nuestros pacientes durante 1994 y 1995 pudieron predecirse perfectamente las infecciones por *P. aeruginosa*, dándole mayor seguridad y espectro al perfil utilizado.

Griffin y colaboradores<sup>18</sup> y Buchanan y colaboradores<sup>2</sup> incorporaron en la última década un concepto fundamental en la categorización del riesgo del paciente con NF: la capacidad de la médula ósea de recuperar su función luego que el paciente ha recibido la quimioterapia. El médico hemato-oncólogo de cabecera es pieza fundamental en este punto, y es quien nos informa, de acuerdo a las características del paciente, su enfermedad de base, el tipo de quimioterapia recibida, y el tiempo aproximado de neutropenia que va a padecer.

Así llegamos al año 2000, con una categorización más exacta y con eficacia comprobada a nivel internacional. En el hospital, con casi 1500 episodios de NF seguidos desde 1994, empleamos el perfil de riesgo mencionado con muy buenos resultados clínicos (Tabla 2).

Esta categorización permite realizar una terapia dirigida en forma racional y plantear, en los pacientes de bajo riesgo, alternativas terapéuticas menos agresivas y de menor costo como el tratamiento oral y ambulatorio.

**TABLA 2: CRITERIOS CLINICOS ACTUALES PARA LA CATEGORIZACION DE PACIENTES DE BAJO RIESGO CON NEUTROPENIA Y FIEBRE.**

**a) Al ingreso del paciente:**

- Buen estado general
- Sin foco clínico de riesgo<sup>1</sup>
- Ausencia de signos de co-morbilidad severos asociados<sup>2</sup>
- Expectativa de neutropenia menor a 10 días de duración
- PCR cuantitativa menor a 40 mg/dl.
- Episodio de NF extranosocomial
- Sin recaída de NF
- Familia continente
- Tener lugar de residencia cercano al hospital

**b) A las 48-72 horas:**

- Hemocultivos negativos
- Defervescencia de la fiebre
- Sin signo clínico severo de infección, ni aparición de signos severos de co-morbilidad.

<sup>1</sup>Celulitis de cara, perineal, sobre el catéter, mucositis severa, enteritis, sepsis o distress respiratorio del adulto.

<sup>2</sup>Hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia refractarios al tratamiento, sangrado incoercible, hipertensión arterial o endocraneana, insuficiencia renal o hepática y distress respiratorio.

**2. Nuevos conceptos en la terapéutica antibiótica del paciente con NF**

La utilización de un antibiótico de amplio espectro, de baja toxicidad y de bajo costo es primordial en el manejo inicial del niño con NF. La combinación de un beta-lactámico con un aminoglucósido ha sido la terapia inicial más utilizada en estos pacientes<sup>13,14,19</sup>. La ceftazidima, la cefoperazona, la cefotaxima, y la ceftriaxona junto a la gentamicina, tobramicina o amikacina son los antibióticos más utilizados<sup>19</sup>.

Una vez categorizados los pacientes como de bajo o alto riesgo deberá indicarse el tratamiento antibiótico empírico. En la literatura internacional y en 239 pacientes seguidos en este Hospital<sup>11</sup> se pudo establecer que la ceftriaxona, administrada una vez por día junto con la amikacina en una sola dosis diaria, es un tratamiento de baja toxicidad, seguro y efectivo para pacientes de bajo riesgo. Estos pacientes pueden recibir ceftriaxona (que no tiene cobertura antipseudomona), ya que tienen bajo riesgo de padecer una infección por *P. aeruginosa*. Se reserva la ceftazidima, la cefoperazona y otros antibióticos (Ej. imipenem, meropenem, piperacilina + tazobactam y cefepima) para los pacientes que tienen alto riesgo, ya que éstos tienen mayor riesgo de infección por ese microorganismo.

En los últimos años ha habido avances significativos en el tratamiento ambulatorio de estos pacientes<sup>20-28</sup>. El alta precoz es beneficiosa para el niño, ya que evita el hospitalismo y disminuye la posibilidad de infección intranosocomial. También lo es para la familia, ya que no se altera la vida familiar estando el paciente tratado en su domicilio.

Actualmente en los pacientes de bajo riesgo, co-

rectamente categorizados, puede realizarse tratamiento por vía oral luego de un curso breve de tratamiento endovenoso. Malik y colaboradores<sup>20</sup> ensayaron el uso de ofloxacin en pacientes adultos con NF con muy buenos resultados. A partir de los estudios realizados por este autor comenzaron a publicarse nuevas experiencias en adultos y también en niños<sup>20,22,24,28,29</sup> con el uso de antibióticos orales en pacientes de bajo riesgo con muy buena aceptación por parte del paciente y su familia, con buena seguridad clínica. La ofloxacin, la ciprofloxacina sola o en combinación con amoxicilina - ácido clavulánico y la cefixima sola o en combinación con clindamicina son los más frecuentemente ensayados. En nuestro hospital pudimos realizar un estudio<sup>30</sup> prospectivo, randomizado, con 154 episodios de NF usando un tratamiento secuencial parenteral oral de ceftriaxona y amikacina durante 72 horas seguido de cefixima por 4 días con un éxito terapéutico de 98%. Actualmente el número de pacientes tratados con este esquema supera los 200 con igual efectividad.

Desde hace 1 año en nuestro hospital iniciamos un protocolo de estudio en niños con NF de bajo riesgo<sup>31</sup>. Le administramos ceftriaxona y amikacina durante 24 horas y luego si el paciente cumplía con los criterios de bajo riesgo de mortalidad se instituía un tratamiento por vía oral con ciprofloxacina. En la mitad del estudio, notamos que el tratamiento era seguro, eficaz y permitía dar de alta al niño luego de 24 horas de internación. Recientemente a nivel internacional comenzaron a publicarse estudios con este tipo de tratamiento<sup>24,32</sup>. De esta manera, se puede considerar a este tratamiento como el de elección para los niños con NF de bajo riesgo de mortalidad.

### 3. Impacto sobre los costos hospitalarios y la internación

Indudablemente todos los avances realizados en el tratamiento de los niños con NF han producido un gran impacto sobre los costos hospitalarios y la hospitalización de los pacientes. En el año 1995, realizamos un estudio de costos en los niños que habían recibido ceftriaxona y amikacina como tratamiento empírico (datos no publicados). En esos momentos, y en base a los costos ajustados para la época, pudimos establecer que el esquema antibiótico de ceftriaxona y amikacina costaba por episodio 351 \$; 691 \$ si los antibióticos utilizados eran ceftazidima y amikacina y 1011\$ si el tratamiento se realizaba con imipenem. A medida que los años fueron pasando, y con la categorización de los pacientes en base a su riesgo, la evolución de los costos fue disminuyendo notoriamente.

Se pudo pasar de un costo de 2700\$ por episodio en 1989 a 500\$ en la actualidad. Estos costos contemplan: la internación, los antibióticos, los materiales descartables y el tiempo de la mano de obra médica y de enfermería (Tabla 3).

**TABLA 3: COSTOS DEL EPISODIO DE NEUTROPENIA Y FIEBRE ESTIMADO EN PESOS DESDE EL AÑO 1989 HASTA 1999.**

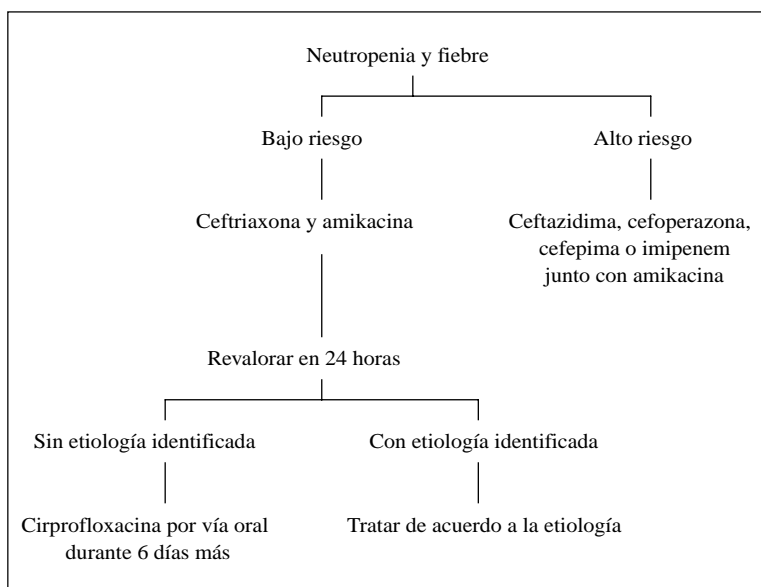
Año de estudio	Costo por episodio en pesos
1989-1991	2.700
1992-1994	2.500
1995-1996	2.100
1997-1998	1.000
1998-1999	500

El hospital, con el correr de los años, se ha ido complejizando cada vez más. Los pacientes permanecen internados por mayor tiempo, y la disponibilidad de camas para la internación de los pacientes es un problema diario. Mediante la metodología utilizada pudimos disminuir los días de internación por episodio desde 9.8 días en 1989 hasta 3 días en la actualidad.

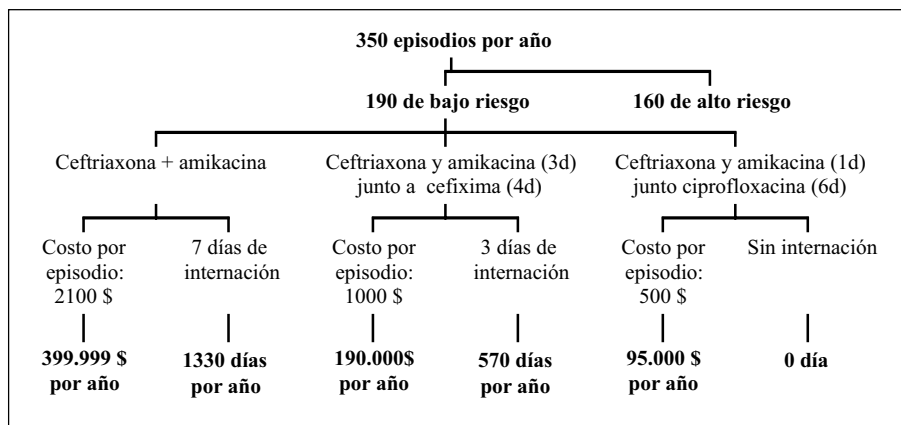
### El presente. La norma

En base a lo anteriormente expuesto, el manejo actual recomendado del niño con NF de bajo riesgo en nuestro hospital es:

1. Categorizar al paciente (ver Tabla 2)
2. Instituir ceftriaxona (100 mg/kg/día, EV, en una sola dosis) junto a amikacina (15 mg/kg/día, EV, en una sola dosis) a los episodios de bajo riesgo.
3. Revalorar al niño a las 24 horas.
4. Si continúa teniendo criterios de bajo riesgo y sin etiología definida, rotar el tratamiento a ciprofloxacina (20 mg/kg/día, vía oral, cada 12 horas) (Algoritmo 1).



**Algoritmo 1:** Manejo actual del paciente con neutropenia y fiebre.



**Algoritmo 2:** Proyección estimada de costos en pesos y días de internación de acuerdo a diferentes modalidades terapéuticas utilizadas en niños con NF.

En la última década se ha desarrollado el concepto de tratamiento ambulatorio de las infecciones severas. En nuestro Hospital desde el año 1996 funciona un sector de Tratamiento Ambulatorio de las Infecciones Severas (TAIS), donde ya se han atendido más de 1600 pacientes con un 95% de éxito terapéutico<sup>33</sup>. Los niños con NF son una de las patologías más frecuentemente atendidas en este sector.

En el hospital se internan un promedio de 350 episodios de NF por año. De ellos 190 a 200 cumplen criterios de bajo riesgo. De acuerdo a los diferentes costos de los tratamientos disponibles para realizar, es claramente beneficioso el uso de un tratamiento corto EV y seguir al niño en forma ambulatoria con tratamiento oral (Algoritmo 2).

### El futuro

El futuro en el tratamiento antibiótico de los pacientes con NF se circunscribirá a realizar tratamientos ultracortos y mejorar la atención de los niños de alto riesgo (Ej. pasaje precoz del niño de alto riesgo a terapia intensiva).

### Nuestros objetivos

1. Tratar en forma ambulatoria a los niños con NF de bajo riesgo.
2. Administrar antibióticos por vía oral precozmente a estos pacientes.
3. Realizar nuevos estudios prospectivos sobre tratamiento oral por períodos más cortos.

### CONCLUSION

Esta tarea llevada a cabo durante 10 años en este hospital ha dado sus frutos:

- En primera instancia para el paciente, que vio mejorada su calidad de vida. Para la familia del niño, ya que fue tratado en forma más moderna y eficaz
- Para los médicos tratantes, ya que permitió manejar a los pacientes con mayor seguridad y con mejores resultados.

- Para el sistema de salud, ya que facilitó ahorro de costos en forma significativa.

- Para el hospital, ya que alivió la internación y la utilización de aislamientos para la atención de estos pacientes.

Toda esta tarea no se pudo haber realizado sin la colaboración de todo el personal del Servicio de Control Epidemiológico e Infectología, Clínica, Hemato-oncología, Hospital

de Día, TAIS, Microbiología, Laboratorio Central, Guardia y de la Dirección Asociada de Investigación y la Dirección del Hospital que apoyaron en forma permanente los proyectos iniciados.

### REFERENCIAS

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-340.
2. Buchanan GR. Approach to treatment of the febrile cancer patients with low-risk neutropenia. *Hematology/oncology Clinics of North America* 1993, 5: 919-935.
3. Paganini H, Bologna R, Debbag R, et al. Neutropenia and fever in child in one Single Institution in Argentina. *Pediatr Hematol Oncol*, 1998; 5:1-9.
4. Aquino V, Buchanan G, Tkaczewski I, et al. Safety of early hospital discharge of selected febrile children and adolescents with cancer with prolonged neutropenia. *Med Pediatr Oncol* 1997, 28: 191-195.
5. Bash RO, Katz JA, Cash JV. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994, 74: 189-196.
6. Lucas KG, Brown AW, Armstrong D, et al. Identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer*, 1996, 77: 791-798.
7. Aquino V, Tkaczewski I, Buchanan GR. Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Inf Dis* 1997, 25: 74-78.
8. Rackoff WR. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996, 14: 919-924.
9. Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10:316-32222.
10. Talcott JA, Whalen A, Clark J, et al. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: A pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994; 12:107-114.
11. Paganini H, Gomez S, Sarkis C, y col. Eficacia clínica de ceftriaxona y amikacina en el tratamiento de niños neutropénicos febriles de bajo riesgo de mortalidad. *Medicina Infantil* 1998; V:244-248.
12. Bodey G. Empirical antibiotic therapy for fever in Neutropenic patients. *Clin Inf Dis* 1993, 17 (Suppl 2): S378-384.
13. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, et al. The child with cancer and infection I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr* 1991, 119: 679-694.
14. Pizzo PA, Commers J, Cotton D, et al. Approaching the controversies in antibacterial management of cancer patients. *Am J Med* 1984, 76: 436-449.
15. Love LJ, Schimpff S, Schiffer CA, et al. Improved prognosis for granulocytopenic patients with gram-negative bacteremia. *Am J Med* 1980, 68: 643-648.

16. The EORTC international antimicrobial therapy cooperative group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987, 317: 1692-1698.
17. Sanders LW, Powe NE, Moore RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: a metaanalysis. *J Inf Dis* 1991, 164: 901-916.
18. Griffin TC, Buchanan GR. Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: Implications for discontinuation of antibiotics and early discharge from the hospital. *J Pediatr* 1992; 121:28-33.
19. Hugues WT, Armstrong D, Bodey G, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Inf Dis* 1997, 25: 551-553.
20. Malik IA, Wajahat AK, Karim M, et al. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995, 98: 224-231
21. Aquino V, Herrera L, Sandler E et al. Oral ciprofloxacin in the outpatient management of febrile neutropenic children with cancer to lower risk of bacteremia. In ASCO 1997, 16: N° 197.
22. Freifeld A, Pizzo P. Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Inf Dis J* 1997, 16: 140-146.
23. Patrick CC. Use of fluoroquinolones as prophylactic agents in patients with neutropenia. *Pediatr Inf Dis J* 1997, 16: 135-139.
24. Hampel B, Hullmann R, Schmidt AH. Ciprofloxacin in pediatrics: Worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report. *Pediatr Inf Dis J* 1997, 16: 127-129.
25. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts M, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999; 86:126-134.
26. Winfried V, Cometta A, de Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 312-318.
27. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 305-311
28. Finberg RW. Fever and neutropenia. How to use a new treatment strategy. *N Engl J Med* 1999; 341:362-363
29. Paganini H, Rodriguez Briesheke T, Zubizarreta P, y col. Criterios de bajo riesgo de mortalidad en niños con neutropenia y fiebre durante la quimioterapia por cáncer. *Medicina (Buenos Aires)* 2001;61:63-66.
30. Paganini H, Sarkis C, Di Martino M, et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000;88:1848-1952.
31. Paganini H., Rodriguez-Brieschke T., Zubizarreta P., y col. Oral ciprofloxacin in the management of children with cancer with lower risk febrile neutropenia. *Cancer* 2001;91:1563-1567.
32. Klaassen RJ, Allen JJ, Doyle M. Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in low risk paediatric oncology patients with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21: 334, # 474.
33. Debbag R, Sarkis C, Gomez S, y col. Tratamiento ambulatorio de Infecciones severas (TAIS). Una nueva modalidad de atención infectológica. *Medicina Infantil* 1996; III (3):164-170.