

## CRITERIOS DE BAJO RIESGO DE MORTALIDAD EN NIÑOS CON NEUTROPENIA Y FIEBRE DURANTE LA QUIMIOTERAPIA POR CANCER

HUGO R. PAGANINI<sup>1</sup>, TERESA RODRIGUEZ BRIESHCKE<sup>1</sup>, PEDRO ZUBIZARRETA<sup>2</sup>, ANTONIO LAELLA<sup>3</sup>, VERONICA FIRPO<sup>1</sup>, CRISTINA FERNANDEZ<sup>3</sup>, ARIEL ARMADA<sup>3</sup>, LIDIA CASIMIR<sup>4</sup>, ROBERTO DEBBAG<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicios de Control Epidemiológico e Infectología, <sup>2</sup>Hemato-oncología, <sup>3</sup>Clínica y <sup>4</sup>Microbiología, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires

**Resumen** Con el objetivo de validar el uso de un perfil de bajo riesgo de mortalidad, y evaluar la eficacia de un esquema de tratamiento secuencial parenteral-oral en niños con neutropenia y fiebre durante la terapia de enfermedades malignas, se llevó a cabo un estudio prospectivo entre mayo de 1997 y diciembre de 1999. En el período de estudio fueron incluidos 247 episodios de neutropenia y fiebre en 215 pacientes. Los niños en tratamiento por enfermedades malignas que presentaban: neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$ ), fiebre ( $> 38^\circ\text{C}$ ) buen estado general, que no presentaban un foco clínico de riesgo, que no tenían factores de comorbilidad severos asociados, sin bacteriemia y familia continente, fueron elegidos para recibir un tratamiento inicial con ceftriaxona y amikacina en el hospital seguido de cefixima o ciprofloxacina por vía oral en forma ambulatoria hasta completar 7 días. La edad media de los niños fue de 64 meses (r: 8-200). El 48% (118) tuvo leucemia y el 57% (141) catéteres endovasculares. El 47% (122) tuvo foco clínico de infección, donde predominó la infección respiratoria alta (81%). El tiempo medio de fiebre fue 1.1 días (r: 1-8) y de neutropenia 3.9 días (r:1-9). El 61% (150) de los niños fue dado de alta con neutropenia. La media de internación fue de 1.5 días. Se registraron 4 fallos (1.6%), lo cuáles fueron tratados satisfactoriamente y ninguno presentó complicaciones mayores, falleció o abandonó el tratamiento. El perfil de riesgo utilizado fue seguro, y el tratamiento secuencial fue eficaz en el manejo de los niños con neutropenia y fiebre de origen hemato-oncológico y bajo riesgo de mortalidad.

**Palabras clave:** fiebre, neutropenia, factores de riesgo, quimioterapia por cáncer

**Abstract** *Validation of lower risk mortality profile in pediatric febrile neutropenia during cancer chemotherapy.* To validate the use of a lower-risk mortality profile in pediatric febrile neutropenia during anticancer therapy and to evaluate the efficacy of a sequential parenteral-oral antibiotic treatment for these children, a prospective study was conducted between May 1997 and December 1999. During this period 247 episodes in 215 patients were included in the present study. Children with neutropenia ( $\text{ANC} < 500/\text{mm}^3$ ) and fever ( $> 38^\circ\text{C}$ ) due to anticancer therapy were eligible for the study if they presented the following lower-risk conditions: absence of severe co-morbidity factors, good clinical condition, no risk clinical foci, no bacteremia, and responsible parents. They were initially treated with inpatient parenteral short course of ceftriaxone and amikacin followed by ambulatory oral cefixime or ciprofloxacin to complete 7 days. Mean age was 64 (range: 8-200) months. The most common underlying malignant disease was acute lymphoblastic leukemia in 48% (118) of cases and 57% (141) of patients had an indwelling central venous catheter. Clinical evidence of infection was found in 47% (122) of children and the most common site was the upper respiratory tract (81%). Mean period of fever was 1.1 days (r: 1-8) and the duration of neutropenia was 3.9 days (r: 1-9). Sixty-one % (150) of children was discharged with neutropenia. Mean time of hospitalization was 1.5 days. Four clinical failures were detected (1.6%). They all were satisfactorily treated with a secondary treatment and none underwent any major complications or died. The lower-risk profile used was safe and the sequential antibiotic therapy was adequate to manage febrile neutropenia in this subset of children.

**Key words:** fever and neutropenia, risk factors, cancer chemotherapy

Las infecciones continúan siendo la principal causa de mortalidad en los pacientes con neutropenia y fiebre (NF) por enfermedades hemato-oncológicas<sup>1, 2</sup>. Estos

conforman un grupo heterogéneo de enfermos, y no todos tienen el mismo riesgo de padecer infecciones y presentar complicaciones relacionadas con ellas<sup>3</sup>.

El tratamiento inicial de los pacientes con NF en los últimos años implicó la internación y la administración rápida de tratamiento con antibióticos de amplio espectro<sup>4</sup>. En la última década han habido cambios significativos en el tratamiento de los pacientes con NF. Estos avances se basan en el concepto de riesgo de mortalidad<sup>5</sup>. Diferentes factores han sido señalados como de

Recibido: 20-VII-2000

Aceptado: 2-XI-2000

**Dirección postal:** Dr. Hugo R. Paganini, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Combate de los Pozos 1881, 1245 Buenos Aires, Argentina.  
Fax: (54-11) 308-5325 e-mail: hpaganini@intramed.net.ar

alto riesgo. Los enfermos que los presentan, requieren ser tratados más intensamente que aquellos que no. Entre los factores de alto riesgo más frecuentes figuran: la neutropenia que dura más de 10 días, el mal estado general, la presencia de algún foco de infección de riesgo (Ej. celulitis o mucositis severa), signos graves de co-morbilidad (Ej. hemorragias graves refractarias al tratamiento) y la bacteriemia<sup>6-10</sup>.

La categorización de los pacientes con NF según su riesgo, ha permitido diseñar nuevas estrategias terapéuticas. El tratamiento ambulatorio con antibióticos por vía oral pacientes de bajo riesgo ha sido el avance más significativo<sup>11</sup>.

Basados en lo expuesto diseñamos y ejecutamos un estudio prospectivo de validación de un criterio de bajo riesgo de mortalidad en niños con NF. Además evaluamos la eficacia del tratamiento secuencial, ambulatorio, parenteral-oral en el mismo grupo de pacientes.

## Material y métodos

El estudio fue prospectivo, descriptivo y longitudinal.

**Criterios de inclusión y de riesgo.** Fueron incluidos los niños que tenían neutropenia (menos de 500 polimorfonucleares por mm<sup>3</sup> o entre 500 y 1000 por mm<sup>3</sup> con una caída brusca del 25% en la última semana) y fiebre (un registro de 38,5°C o dos mayores a 38,1°C) y que padecían una enfermedad hematológica bajo tratamiento quimioterápico.

**Los criterios de inclusión de bajo riesgo fueron:**

1- Ingreso: buen estado general, sin foco infeccioso (Ej. celulitis de cara, perineal o sobre el catéter, mucositis severa, enteritis o sepsis), ausencia de co-morbilidades graves [Ej. hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia e hipomagnesemia (valores de referencia según la edad del paciente) refractarios al tratamiento, sangrado incoercible, hipertensión arterial (de acuerdo a percentilos) o endocraneana, insuficiencia renal (filtrado glomerular menor al 50% del estimado para la edad) hepática (bilirrubina mayor a 3 mg% o alanino aminotransferasa 4 veces mayor a los valores normales o ambas) e insuficiencia respiratoria], neutropenia con duración menor a 10 días, y una familia confiable con posibilidad de comunicación telefónica.

2- A las 24- 48 horas del ingreso: hemocultivos negativos, sin signos clínicos graves de infección, ni aparición de co-morbilidades graves.

**Criterios de exclusión:** Fueron excluidos los niños trasplantados de médula ósea, los episodios de NF intrahospitalarios, las recaídas, o una familia poco confiable. El uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas y granulocítico-macrofágicas no constituyó un impedimento para la inclusión en el estudio y fueron administrados según los criterios clínicos y hematológicos del oncólogo tratante.

**Estudios realizados:** A todos los niños se les realizaron dos hemocultivos. Al ingreso se tomaron hemocultivos de sangre periférica y de catéter cuando este estaba presente, un urocultivo y una radiografía de tórax. Se hicieron también cultivos de las zonas sospechosas de infección (exudado de fauces, coprocultivo, etc).

**Tratamiento antibiótico:** Luego de determinar el riesgo, todos los niños recibieron tratamiento inicial con ceftriaxona (100 mg/kg/día, EV, cada 24 horas) junto con amikacina (15 mg/kg/día, EV, cada 24 horas). Posteriormente, entre las 24 y 72 horas, y de acuerdo a la evolución clínica y los resultados de los estudios complementarios continuaron su tratamiento en

forma ambulatoria con cefixima (8 mg/kg/día, VO, cada 24 horas) o ciprofloxacina (20 mg/kg/día, VO, cada 12 horas) hasta completar una semana de tratamiento. A los niños que recibían profilaxis antibiótica con trimetoprima-sulfametoxazol o acyclovir, no se les suspendió la misma durante el tratamiento.

**Estudios microbiológicos.** Las muestras de cultivos fueron estudiadas con los métodos habituales. La tipificación de los microorganismos y su sensibilidad fue establecida por métodos *standard*<sup>12</sup>.

**Definiciones.** Los focos infecciosos fueron definidos de acuerdo a las normas del Centro de Control de enfermedades de Atlanta, USA<sup>13</sup>. Se definió como fallo terapéutico, al paciente que requirió ser hospitalizado nuevamente por causa infecciosa durante el tratamiento o dentro de la semana de haber suspendido el mismo.

**Controles posteriores.** Los pacientes permanecieron internados mientras recibían el tratamiento parenteral. Posteriormente fueron dados de alta y controlados, cuando concurrían en el Hospital de Día del hospital. Fueron seguidos hasta 30 días después de finalizar el tratamiento por el episodio de NF. Se realizaron hemogramas de control cada 48 horas hasta determinar la recuperación medular.

**Métodos estadísticos.** Para el análisis de los datos se utilizó el sistema de computación EPIINFO versión 6.04 (CDC, Atlanta, Georgia, USA). Los datos numéricos se presentan como media aritmética y un valor de p menor o igual a 0,05 fue considerado como significativo.

## Resultados

Entre los meses de mayo de 1997 y diciembre de 1999 fueron diagnosticados 585 episodios de NF en 410 pacientes con enfermedades malignas y bajo tratamiento de quimioterapia. Fueron incluidos en el estudio 247 episodios ocurridos en 215 pacientes. Fueron excluidos 338 episodios. Entre los niños no incluidos en el estudio, el 52% tuvo Leucemia linfoblástica aguda y el 10% Leucemia mieloblástica aguda. El 3% tenía un episodio de NF intranosocomial. En la tabla 1 pueden observarse las características demográficas de los niños incluidos en el estudio. La media de edad de los niños fue de 64 meses (r: 8-200) y predominó el género femenino. La leucemia fue la enfermedad más frecuente. Más de la mitad de los niños recibieron factores estimulantes de colonias (g-GSF) o tenían catéter endovenoso implantable. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los niños que recibieron g-GSF y los que no lo recibieron. En 122 episodios se detectó foco de infección. Predominaron las infecciones del tracto respiratorio superior. El catarro de vía aérea superior (65%) y la otitis media aguda (14%) fueron los más frecuentes. Dos niños tuvieron infección urinaria. Los patógenos aislados en los urocultivos fueron *Escherichia coli* y *Proteus sp.*, ambos sensibles a la medicación que recibían. La media de duración de la neutropenia fue de 3.9 días (r: 1-9) y de la fiebre 1.1 días (r: 1-8). Entre los pacientes excluidos del estudio, la media de neutropenia fue de 7.3 días. De los 247 niños incluidos, el 94% tenía menos de 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> al ingreso y en el 6% se

TABLA 1.– Características generales de 247 episodios de neutropenia y fiebre en 215 niños con bajo riesgo de mortalidad.

Característica	Pacientes
<b>Edad media en meses (rango)</b>	64 (8-200)
<b>Género (n: masculino/femenino)</b>	118/129
Enfermedad principal (n %)	
- <b>Leucemia linfoblástica aguda</b>	114 (46)
- <b>Leucemia mieloblástica aguda</b>	4 (2)
- <b>Linfomas</b>	12 (5)
- <b>Tumores sólidos</b>	117 (47)
<b>Factor estimulante de colonias (n %)</b>	147 (59)
<b>Catéteres endovasculares (n %)</b>	141 (57)
<b>Sin foco infeccioso (n %)</b>	130 (53)
Con foco clínico (n %) <sup>1</sup>	122 (47) <sup>1</sup>
- <b>Respiratorio alto</b>	99 (81)
- <b>Gastrointestinal</b>	9 (7)
- <b>Respiratorio bajo</b>	7 (6)
- <b>Piel y partes blandas</b>	5 (4)
- <b>Urinario</b>	2 (2)

<sup>1</sup> Cinco pacientes tuvieron dos focos infecciosos

observó caída brusca del recuento durante la semana previa al ingreso. No se observaron diferencias entre estos dos grupos de pacientes en cuanto a evolución y fracasos terapéuticos. El 61% de los niños fue dado de alta con un recuento de neutrófilos menor a 500/mm<sup>3</sup>. Se registraron 4 fallos terapéuticos (tabla 2). Un niño fue internado debido a una infección respiratoria baja (neumonitis) y requirió oxígeno a partir del cuarto día de evolución del episodio. Tres pacientes fueron internados luego del alta por reaparición de la fiebre. De los

TABLA 2.– Evolución de 247 episodios de neutropenia y fiebre en 215 niños con bajo riesgo de mortalidad

Variable	Valor
<b>Tiempo de duración de la neutropenia (media en días, ± DS)</b>	3.9 (1-9) ± 1.8
<b>Tiempo de duración de la fiebre (media en días, rango, ± DS)</b>	1.1 (1-8) ± 1.2
<b>Tiempo de internación (media en días, rango, ± DS)</b>	1.5 (1-3) ± 1.1
<b>Número de pacientes dados de alta con neutropenia (n %)</b>	150 (61)
<b>Número de fallos (n %)</b>	4 (1.6)
<b>Pacientes fallecidos</b>	0
<b>Pacientes internados en terapia intensiva</b>	0

cuatro pacientes, 3 tenían Leucemia linfoblástica aguda y uno Leucemia mieloblástica aguda. Este último niño había sido dado de alta neutropénico. En dos de ellos la fiebre fue de origen desconocido y un paciente presentó candidemia asociada a catéter. Todos los niños fueron tratados con éxito, no requirieron ingresar a terapia intensiva y fueron dados de alta en buen estado general. Ningún niño falleció. No hubo abandonos del tratamiento y ningún paciente presentó efectos adversos relacionados con el tratamiento antibiótico parenteral y oral. La media de días de internación fue de 1.5 (r: 1-3).

## Discusión

Diferentes factores de riesgo han sido señalados como predictores de mortalidad en los pacientes con NF<sup>6-12</sup>. De acuerdo a estudios realizados en adultos y niños se pudo determinar que no todos los enfermos con NF se comportan de la misma manera frente a las infecciones<sup>3</sup>. Los que presentan alguna enfermedad hematológica con más riesgo de favorecer neutropenias prolongadas, que tengan co-morbilidades graves, que se encuentren en mal estado general o presenten bacteriemia tienen mayor riesgo de morir<sup>8-10</sup>.

La categorización del paciente de acuerdo al riesgo permite orientar y facilitar el tratamiento empírico y racionalizar el uso de los antibióticos pudiendo implementar nuevas modalidades terapéuticas, tales como el tratamiento con antibióticos por vía oral y ambulatorio<sup>14-17</sup>.

La tasa de fracaso terapéutico en los episodios de NF oscila entre un 5% y un 10% de acuerdo al tipo de paciente que se considere<sup>3</sup>. La incidencia de fracaso en nuestro estudio fue menor a esa cifra, estableciendo que el criterio de bajo riesgo utilizado para clasificar a nuestros pacientes fue adecuado y seguro para indicar el tratamiento ambulatorio de estos niños.

En los últimos años se ha notado un incremento en las infecciones por cocos Gram positivos y una disminución en las producidas por bacilos Gram negativos en pacientes con NF. Al mismo tiempo se registró una disminución de las infecciones por *P. aeruginosa*<sup>18</sup>. Con el perfil de riesgo utilizado en nuestros pacientes, se pudo predecir correctamente las infecciones por este patógeno, utilizando en el tratamiento empírico antibióticos eficientes.

La utilización empírica de antibióticos de amplio espectro, de baja toxicidad y de bajo costo es primordial en el tratamiento inicial del niño con NF.

Una vez clasificados los pacientes como de bajo o alto riesgo debe indicarse el tratamiento empírico con antibióticos. H. Paganini y colaboradores<sup>19</sup> pudieron demostrar que la ceftriaxona y la amikacina administradas una vez por día, constituyó un tratamiento de baja toxicidad, seguro y efectivo para niños con NF de bajo riesgo.

En los últimos años ha habido avances significativos en el tratamiento ambulatorio de estos pacientes<sup>14-17</sup>. El alta precoz es beneficiosa para el niño, evita el hospitalismo, disminuye la infección nosocomial, facilita la integración del niño al núcleo familiar y a sus actividades, y lo preserva emocionalmente. También lo es para la familia, ya que no altera su vida cuando el paciente es tratado en su casa.

Actualmente, en los pacientes de bajo riesgo correctamente clasificados, puede realizarse tratamiento por vía oral luego de un breve tratamiento endovenoso. Existen estudios en adultos y en niños con el uso de antibióticos por vía oral en pacientes de bajo riesgo con muy buena aceptación por parte del paciente y su familia y con buena seguridad clínica. La ofloxacina, la ciprofloxacina sola o en combinación con amoxicilina - ácido clavulánico y la cefixima sola o en combinación con clindamicina fueron los antibióticos más frecuentemente ensayados<sup>4, 14-17</sup>. En nuestra serie de pacientes, tanto la cefixima como la ciprofloxacina fueron antibióticos útiles y seguros para el tratamiento. La tasa de re-hospitalización fue muy baja y no hubo que suspender ningún antibiótico por toxicidad.

En resumen, los niños con NF en tratamiento por enfermedades malignas clasificados como de bajo riesgo pueden ser tratados ambulatoriamente y con un esquema antibiótico parenteral-oral con eficacia y seguridad.

## Bibliografía

1. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infections in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-39.
2. Bodey GP. Overview of the problem of infections in the immunocompromised host. *Am J Med* 1985; 79 (Suppl): 56-61.
3. Rolston KVI, Rubenstein EB, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. *Infect Dis Clin of North Am* 1996; 10: 223-237.
4. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 551-73.
5. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, et al. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2561-8.
6. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, et al. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77: 791-8.
7. Bash RO, Katz JA, Cash JV, et al. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994; 74: 189-96.
8. Griffin TC, Buchanan G. 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.
9. Klaasen RJ, Goodman R, Ba Pham et al. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1012-11.
10. 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.
11. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999; 86: 126-34.
12. Isenberg HD, Baron EJ, D' Amato, et al. Recommendations for the isolation of bacteria from clinical specimens. In: Balows A., Hausler WK, Herrmann KL, Isenberg HD., Shadomy HK (ed): Manual of clinical microbiology. American Society for Microbiology, Washington DC, 1991; 216-21.
13. Centers for Disease Control: National nosocomial infection study site definitions manual. Centers for Disease Control, Atlanta, GA, 1972; 82-4.
14. 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: 312-8.
15. 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: 305-11.
16. Finberg RW. Fever and neutropenia. How to use a new treatment strategy. *N Engl J Med* 1999; 341: 362-3.
17. Klaasen RJ, Allen U, Doyle JJ. 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).
18. Buchanan GR. Approach to treatment of the febrile cancer patients with low-risk neutropenia. *Hematology/oncology Clin North Am* 1993, 5: 919-35.
19. Paganini H, Gomez S, Sarkis C, y col. Eficacia clínica de ceftriaxona más amikacina en el tratamiento empírico de niños neutropénicos febriles de bajo riesgo de mortalidad. *Medicina Infantil* 1998; V: 244-8.

---

*Notre coeur change dans la vie, et c'est la pire douleur.*

Nuestro corazón cambia a lo largo de la vida, y esto es el mayor dolor.

Marcel Proust (1871-1922)

*Du côté de chez Swann, Vol. I*