DOCUMENTO

Tratamiento selectivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer.

Comité de Infectología, Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA)

M. ELENA SANTOLAYA DE P., ANA M. ÁLVAREZ P., CARMEN L. AVILÉS L., ANA BECKER K., JOSÉ COFRÉ G., ERNESTO PAYÁ G., JAIME RODRÍGUEZ T., CARMEN SALGADO M., PAMELA SILVA L., JUAN TORDECILLA C., MÓNICA VARAS P., MILENA VILLARROEL C., TAMARA VIVIANI S. y MARCELA ZUBIETA A.

Selective treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer patients

Management of pediatric patients with cancer and febrile neutropenia (FN) requires appropriate identification of children at high or low risk of acquiring invasive bacterial infections (IBI), in order to implement selective treatment strategies. Based on international and our own research experience, we propose recommendations for diagnostic screening and management of children with cancer and FN according to their risk of IBI. All pediatric patients with FN must be admitted to hospital for at least 24 hours. During this period clinical and laboratory evaluations are aimed to determine their risk of IBI and to identify potential infectious foci. High risk patients should be managed in the hospital until recovery. Low risk patients can be managed as outpatients. Antimicrobial selection and possible adjustments to therapy will depend on the identification of an infectious focus, and/or local epidemiology and susceptibility patterns. Patients will require periodic clinical and laboratory reevaluation (day 3, 5 and 7 of evolution or more frequently if clinically indicated) irrespective of their risk category; response to treatment can be defined as favorable or unfavorable based in preestablished clinical and laboratory criteria in order to monitor the success of selected strategies.

Key words: Cancer; Pediatrics; Febrile neutropenia; Treatment.

Palabras claves: Cáncer; Pediatría; Neutropenia febril; Tratamiento.

Definiciones

Neutropenia severa: Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 céls/mm³.

Fiebre: Una medición de temperatura axilar $> 38,5^{\circ}$ C o dos mediciones $> 38,0^{\circ}$ C en un período de dos horas.

Infección bacteriana invasora: Incluye todas las bacteriémicas (SNC, osteoarticular, endocarditis, etc) o no bacteriémicas con localizaciones pulmonar, intraabdominal, renal, tejidos blandos profundos. Excluye infecciones superficiales de piel y mucosas.

Infección fúngica profunda: Incluye todas las fungiemias (candidemia, endocarditis, etc) o no fungiemias viscerales.

Antecedentes

Existe consenso en la literatura médica que los episodios de neutropenia febril (NF) en pacientes con cáncer obedecen a tres grandes causas: *infecciones bacterianas demostradas*, *infecciones bacterianas probables* e *infecciones virales agudas*, existiendo un grupo menor catalogado de *fiebre de origen desconocido* en el cual no se llega a una interpretación clínica satisfactoria y su exploración etiológica es negativa¹. Las implicancias pronósticas de estos grupos son enteramente diferentes.

En la década del 90 se han acuñado los conceptos de **NF con alto y bajo riesgo** de cursar con una infección bacteriana invasora (IBI)²⁻⁵, lo

Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago (MES de P, JCG, MVC); Hospital San Juan de Dios, Santiago (AMAP, MVP); Hospital San Borja Arriarán, Santiago (CLAL, PSL); Hospital Sótero Del Río, Santiago (ABK, TVS); Hospital Exequiel González Cortés, Santiago (EPG, CSM, MZA); Hospital Roberto Del Río, Santiago (JRT, JTC).

Recibido: 24 mayo 2004

Aceptado: 31 mayo 2004

que permite emplear estrategias diferenciadas según el riesgo que entrañe cada episodio⁶⁻⁹.

En nuestro medio, hemos desarrollado como Comité de Infectología del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA), estudios de investigación con el propósito de crear y validar un modelo de predicción de riesgo de IBI en los episodios de NF, para posteriormente ofrecer acciones diagnósticas y terapéuticas proporcionadas a la gravedad de cada episodio.

Nuestros principales resultados han mostrado que en 447 episodios de NF estudiados entre 1996 y 1997 fueron 5 los parámetros detectables al momento del ingreso que estuvieron asociados a un riesgo significativamente mayor de IBI: nivel sérico de proteína C reactiva (PCR) > a 90 mg/L; hipotensión arterial; recaída de leucemia; recuento de plaquetas < a 50.000/mm³; e intervalo de tiempo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < 7 días (Tabla 1)¹⁰. Con estos datos, validados en forma prospectiva en 267 episodios de NF, reclutados entre 1998 y 1999, creamos un modelo de predicción de

riesgo con una sensibilidad, especificidad, valor predictor positivo y negativo de 92, 68, 78 y 90% respectivamente (Tabla 2)¹¹.

Como una tercera etapa, entre los años 2000 y 2003 comparamos en 149 episodios de NF de bajo riesgo, la eficacia clínica y costo de dos estrategias terapéuticas: tratamiento ambulatorio *versus* hospitalizado. Nuestros resultados mostraron una eficacia terapéutica de 95 y 93% respectivamente, siendo la modalidad de tratamiento ambulatorio significativamente más económica (p = 0,003) (Tabla 3)¹².

Etiología de las infecciones bacterianas durante los episodios de neutropenia febril

Los grupos oncológicos pediátricos de la Región Metropolitana pertenecientes al PINDA, atienden entre 300 y 350 episodios de NF por año, de los cuales 60 y 40% corresponden a alto y bajo riesgo de IBI, respectivamente. La mortalidad global ha sido de 3 a 4%, y se concentró en el grupo de alto riesgo.

Tabla 1. Variables de ingreso independientemente asociadas con riesgo de infección bacteriana invasora, por orden de significancia

Variable	RR	IC 95%
PCR sérica > 90 mg/L	4,2	3,6 - 4,8
Presencia de hipotensión arterial	2,7	2,3 - 3,2
Recaída de leucemia	1,8	1,7 - 2,3
Rcto plaquetas < 50.000/mm ³	1,7	1,4 - 2,2
< 7 ds lapso última QT-inicio fiebre	1,3	1,1 - 1,6
Referencia 10.		

Tabla 2. Criterios de alto o bajo riesgo de infección bacteriana invasora en episodios de neutropenia febril

Alto riesgo	Bajo riesgo
Presencia de dos o más factores cualquiera	Ausencia de factores de riesgo
Presencia de alguno de los siguientes como factor único: PCR > 90 mg/L Hipotensión arterial	Presencia de alguno de los siguientes como factor único: Rcto. plaquetas < 50.000/ mm ³ Menos de 7 días desde la última quimioterapia
Alguno de los siguientes tipos de cáncer: Leucemia en recaída LLA de alto riesgo Leucemia mieloide aguda Linfoma no Hodgkin B y de células grandes Neuroblastoma etapa IV Recaída de tumores sólidos	

Adaptado de referencia 11.

Tabla 3. Costo de tratamiento ambulatorio y hospitalizado de los episodios de neutropenia febril con bajo riesgo de IBI en niños con cáncer (2002-2003)

Ítem	Ambulatorio	Hospitalizado	P
Hospitalización	\$138.388 *	\$333.713 *	0,0001
Insumos	\$ 11.729	\$ 9.844	0,57
Laboratorio	\$105.371	\$ 96.044	0,37
Medicamentos	\$181.161	\$189.712	0,75
Movilización	\$ 9.297	\$ 2.650	0,003
Total	\$445.948	\$631.965	0,003

Referencia 12

* 1 dolar= 640 pesos (Julio 2004)

La identificación microbiológica se alcanzó en 25 a 30% de los episodios (15% correspondieron a sangre y 10 a 15% a otras muestras: orina, lesiones de piel, deposiciones, etc)¹³. Este porcentaje ha sido variable según el tipo de episodio. En los episodios con alto riesgo de IBI se obtuvo cultivos positivos en 47 a 50% de los casos (sangre 25%, cultivos de catéter venoso central 11%, orina 9%, deposiciones 2% y otras localizaciones 3%). Las etiologías más frecuentemente detectadas fueron *Escherichia coli* (26%), *Staphylococcus aureus* (20%), *Staphylococcus coagulasa negativa* (18%), *Klebsiella pneumoniae* (10%) y *Pseudomonas aeruginosa* (5%)^{10,11}. En los episodios con bajo riesgo de IBI la recuperación bacteriana fue mínima (1-2%)¹².

Esta experiencia multicéntrica ha entregado argumentos sólidos que permiten efectuar recomendaciones, diferenciadas según riesgo de IBI, para el manejo de los episodios de NF en niños con cáncer que son atendidos en la Región Metropolitana. Los grupos médicos que trabajan con pacientes oncológicos pediátricos en otras regiones del país pueden adoptar este documento como base conceptual al momento de elaborar sus propias recomendaciones y adaptarlas según las experiencias institucionales y recursos disponibles.

Recomendaciones

El Comité de Infectología del PINDA estima que una clasificación de riesgo de IBI que ha sido validada en nuestro medio, permite ofrecer a cada paciente la mejor estrategia de manejo, sin exponerlo a riesgos clínicos derivados de su manejo selectivo. Se describen a continuación las recomendaciones para el estudio de los episodios de NF y su tratamiento, diferenciados según riesgo clínico.

Exploración de laboratorio al ingreso

Orientada a detectar foco(s) infeccioso(s) y su(s) etiología(s) y medir los parámetros empleados en la predicción de riesgo.

Exámenes a solicitar en todo paciente con NF: Hemograma con recuento de plaquetas; proteína C reactiva cuantitativa; radiografía de tórax AP y lateral; orina completa y urocultivo; hemocultivos: en paciente sin catéter venoso central (CVC), dos muestras por punción venosa (hemocultivo periférico), con un lapso de 20 minutos entre sí. Volumen según edad: lactantes 2 cc, preescolares 4 cc, escolares 6-10 cc. En paciente con CVC, una muestra de cada lumen del dispositivo (hemocultivo central) y simultáneamente un hemocultivo periférico. Las técnicas de hemocultivo convencional en equipo automatizado (Bactec®, Bact/Alert® u otros que permitan medir el tiempo diferencial de crecimiento) y de hemocultivo cuantitativo (técnica que permite efectuar recuentos microbianos por ml de sangre extraída) son complementarias entre sí para el estudio de pacientes portadores de CVC de larga duración¹⁴.

Exámenes a solicitar según orientación clínica:

- **Piel.** Cultivo bacteriano de lesiones dérmicas que sean abordables por punción/aspiración. Frente a sospecha de infección por miembros de la familia *Herpesviridae* (virus varicela, virus herpes simplex tipo I y II) se recomienda tinción de Tzank, muestra para cultivo viral o para reacción de polimerasa en cadena (RPC), según disponibilidad.

- **Mucosas.** Examen directo (Gram, optativo tinción de Tzank) de las lesiones ulceradas o exudativas de mucosas oral/ocular/genital o anal. El cultivo de superficies mucosas se solicitará sólo si se sospecha un patógeno específico (ej:

Streptococcus pyogenes, *S. aureus* o *Candida albicans* en mucosa faríngea, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida* sp o *Chlamydia trachomatis* en mucosa genital). Los cultivos de la cavidad oral, mucosa genital y de región perineal arrojan resultados habitualmente difíciles de interpretar (infección versus colonización).

- **Muestra respiratoria.** Si se sospecha etiología viral, tomar muestra de aspirado nasofaríngeo y realizar pruebas rápidas (IFD/IFI/ELISA) o aislamiento para VRS, ADV, virus influenza y parainfluenza. En paciente con infiltrado pulmonar difuso se recomienda ampliar el estudio, solicitando IgM para *Mycoplasma pneumoniae* y lavado broncoalveolar (LBA). La muestra obtenida por LBA debe ser estudiada para búsqueda de bacterias, virus y hongos, de acuerdo a la orientación clínica y epidemiología local. Las recomendaciones para el estudio de muestra de LBA se resumen en la Tabla 4.

- **LCR:** Citoquímico, Gram y cultivo si existe la sospecha de una infección meníngea.

- **Deposiciones:** Coprocultivo, estudio de virus entéricos y de parásitos en pacientes en que se sospeche la existencia de un foco enteral.

Clasificación de riesgo de infección bacteriana invasora

En base a los criterios detallados en la Tabla 2 se clasificará a cada episodio de NF en alto o bajo riesgo de IBI iniciándose un manejo diferencial como se detalla a continuación.

Pacientes con alto riesgo de infección bacteriana invasora (Figura 1)

Deben ser ingresados en box individual para minimizar el riesgo de adquirir infecciones nosocomiales durante su permanencia en las unidades clínicas de hospitalización.

Hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos. El paciente con inestabilidad hemodinámica debe ser internado en una UCI, idealmente en un régimen de aislamiento protector, hasta alcanzar su estabilización. Debe hacerse expresa mención que la no disponibilidad de aislamiento en UCI no debe constituir causal para negar su admisión en esta unidad.

Tratamiento antimicrobiano. El esquema antimicrobiano debe cumplir con los siguientes requisitos: seleccionar fármacos de administración intravenosa; espectro con cobertura para bacilos gramnegativos y cocáceas grampositivas, adecuados según epidemiología y patrones de

Tabla 4. Estudio solicitado en muestra de lavado broncoalveolar

Estudio bacteriano

Tinción de Gram
Tinción ácido alcohol resistente (Ziehl-Neelsen)
Cultivo bacteriológico corriente
Cultivo de anaerobios
Cultivo de Koch
RPC para *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*

Estudio viral

Inmunofluorescencia indirecta para VRS, ADV, influenza y parainfluenza
Cultivo ADV
Cultivo CMV, detección rápida de antígenos de CMV (*shell vial*)
RPC para herpes simplex

Estudio de hongos

Tinción de KOH
Cultivo de hongos
RPC para hongos*
Galactomanano de *Aspergillus**
Tinción de Gromori Grocott (*Pneumocystis jiroveci*)
RPC para *Pneumocystis jiroveci*

* Técnicas en evaluación, disponibles sólo en centros de investigación.

susceptibilidad antimicrobiana de cada institución; adecuar los esquemas según la presentación clínica de focos infecciosos; usar las dosis recomendadas en Tablas 6, 7 y 8.

En pacientes **con foco clínico** evidente se recomienda adicionar a la terapia de amplio espectro antibacteriano el fármaco más indicado según el foco existente (Tabla 5).

En pacientes **sin foco clínico** evidente se recomienda usar asociaciones que incluyan un β-lactámico con acción anti estafilocócica más un aminoglicósido y una cefalosporina de 3° generación con o sin actividad anti *Pseudomonas*. Alternativas recomendables son: cloxacilina + amikacina + cefotaxima; cloxacilina + amikacina + ceftazidima.

Uso empírico de vancomicina. El uso empírico de vancomicina en reemplazo de cloxacilina no debe ser una conducta generalizada en los pacientes oncológicos pues su uso reiterado favorece la selección de cocáceas grampositivas resistentes. En la experiencia de algunos centros pertenecientes al PINDA ya se han detectado cepas de *Enterococcus* sp con susceptibilidad disminuida a vancomicina. Además ya se han reportado en el mundo cepas de *S. aureus* resistentes a vancomicina, fenómeno ante el cual los hospitales chilenos no están libres de riesgo. Para

Figura 1. Algoritmo propuesto para el manejo diferencial de los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre, según riesgo de infección bacteriana.

instituciones donde la resistencia *in vitro* de *S. aureus* a meticilina - SAMR (equivalente en términos terapéuticos a resistencia a cloxacilina) tiene una incidencia superior al 30%, se recomienda el uso empírico de vancomicina en las siguientes condiciones clínicas, que sugieren fuertemente la etiología estafilocócica: pacientes con NF de alto riesgo y compromiso hemodinámico; la existencia de los siguientes focos infecciosos: endocarditis, artritis séptica, osteomielitis aguda, celulitis, miositis o fascitis necrosante; sospecha de infección de válvula derivativa de SNC; exantema escarlatiniforme o urticarial; fuerte presunción clínica de infección de CVC de larga duración, tales como eritema y/o secreción purulenta en el sitio de inserción o en el trayecto subcutáneo; signos clínicos sugerentes de bacteriemia (calofríos, compromiso del estado general), luego de realizar infusión por CVC de larga duración; infección documentada por SAMR en los últimos 3 meses. La presencia de un CVC en el paciente no debe constituir, *per se*, motivo para el uso empírico de vancomicina.

Seguimiento de los pacientes. Todos los pacientes con NF de alto riesgo serán evaluados diariamente hasta que el RAN sea $> 500/\text{mm}^3$ y estén afebriles durante 24 horas o más.

Evaluación clínica. Debe contemplar: control de estado hemodinámico, temperatura y búsqueda acuciosa de posibles focos de infección.

Medición seriada de PCR. Se debe realizar los días 2 y 3 y, de allí en adelante, de acuerdo a la evolución clínica.

Control hematológico. Se debe medir el RAN, recuento absoluto de monocitos (RAM) y recuento de plaquetas al día 2, y luego cada dos días, hasta que el RAN sea $> 500/\text{mm}^3$, RAM $> 100/\text{mm}^3$, y el recuento de plaquetas $> 50.000/\text{mm}^3$.

Control bacteriológico. Al día 3, se recomienda controlar todo cultivo de sangre u otro líquido estéril cuyo cultivo obtenido al ingreso del paciente hubiera resultado positivo. Los cultivos

Tabla 5. Tratamiento antimicrobiano recomendado en niños con neutropenia febril en presencia de foco clínico

Localización	Antimicrobianos	Nota
Catéter vascular	Incluir cloxacilina o vancomicina	Uso prudente de vancomicina
Cavidad orofaríngea	Adición antianaerobios	Ideal penicilina
Esófago:	Adición anfotericina B Considerar aciclovir	Requiere biopsia y cultivo
Enteral:	Incluir cefalosporinas 3ª g	En sospecha de tiflitis considerar metronidazol
Cutánea:	Incluir cloxacilina Considerar metronidazol Ceftazidima + amikacina	En celulitis perianal En ectima gangrenoso
Ótica	Cefalosporina 3ª g	Cultivo oído medio
Sinusal:	Cloxacilina + cefalosporina 3ª g Considerar antianaerobios Considerar antifúngicos	Requiere cultivo senos paranasales por punción (<i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i>)
Pulmonar consolidante	Cloxacilina + cefalosporina 3ª g	
Pulmonar intersticial	Adición macrólidos y cotrimoxazol	Requiere LBA
Urinario:	Incluir aminoglicósido o cefalosporina 3ª g	
Meníngea:	Cefalosporina 3ª g + ampicilina + aminoglicósido	Considerar <i>Listeria monocytogenes</i>
Osteoarticular:	Cloxacilina + cefalosporina 3ª g	Uso adecuado vancomicina

obtenidos en el día 3 que persistieran positivos, se repetirán cada dos días (independientemente de los ajustes terapéuticos efectuados) hasta evidenciar su esterilización.

Evaluación de la respuesta terapéutica. Se recomienda evaluar la eficacia del tratamiento antimicrobiano luego de 72 horas de instaurado, y luego al día 5 y 7 de evolución. La evolución debe ser catalogada como favorable o desfavorable, de acuerdo a los siguientes parámetros: estado hemodinámico, curva térmica, hallazgos del examen físico y evaluación de niveles séricos de PCR.

Evolución favorable. Incluye todos los siguientes requisitos: estabilización hemodinámica; curso afebril o caída paulatina y significativa de la fiebre; resolución progresiva de focos infecciosos presentes al ingreso y ausencia de nuevos focos de infección; descenso significativo de PCR sérica a partir del tercer día (se considera significativa una disminución de al menos 30% del valor observado el día anterior); negatividad de nuevos cultivos que fueran positivos al ingreso.

Los pacientes continuarán su terapia antimicrobiana en curso dependiendo de la resolución clínica de el (los) foco(s) infeccioso(s), hasta

completar un mínimo de 7 días. Parte de este plazo puede cumplirse como tratamiento oral.

El tratamiento antimicrobiano podrá ser ajustado de acuerdo a:

Hallazgos bacteriológicos. Pese a tener un aislamiento bacteriano, se recomienda mantener una antibioterapia que cubra bacilos gramnegativos y cocáceas grampositivas hasta que el RAN sea $> 500/\text{mm}^3$. Si los microorganismos aislados son susceptibles al tratamiento empírico inicial se podrá continuar con éste hasta cambiar a la vía oral. Se justifica continuar empleando ceftazidima sólo en caso de aislamiento de *P. aeruginosa*. Frente a la presencia de *S. aureus* o *S. coagulasa* negativa susceptible a oxacilina, el paciente deberá recibir cloxacilina, aunque su terapia de inicio haya sido con vancomicina.

Cada vez que sea posible, se recomienda el cambio a terapia oral, condicionado por una buena tolerancia digestiva y el uso de fármacos con buena biodisponibilidad y amplio espectro de acción (cefuroxima axetil, amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacina).

Precisión de foco clínico: En este caso se debe ajustar la terapia específica según cuál sea el foco clínico (Tabla 5). Se recomienda el cambio oportuno a antimicrobianos orales completando un tratamiento mínimo de 7 días, hasta que

el paciente entere 48 horas de evolución afebril y el RAN sea $> 500/\text{mm}^3$.

Ausencia de foco clínico: En este caso se recomienda mantener el tratamiento empírico inicial o realizar un cambio a terapia oral (cefuroxima axetil, amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacina) completando un tratamiento mínimo de 7 días, hasta que el paciente esté afebril y el RAN vaya en ascenso.

Evolución desfavorable. Incluye uno o más de los siguientes requisitos: inestabilidad hemodinámica no atribuible a pérdida de volumen; fiebre persistente más allá de 72 horas (temperatura $> 38^\circ \text{C}$ en dos tomas diarias), sin tendencia a disminuir; aparición de un nuevo foco infeccioso sugerente de IBI; curva de PCR estacionaria (reducción no significativa a partir del día 3) o en ascenso; persistencia de cultivos positivos luego de 72 horas de tratamiento.

El hallazgo de evolución desfavorable implica el cambio de la terapia antimicrobiana en uso y la reevaluación clínica y de laboratorio del paciente.

En los pacientes con evolución desfavorable el tratamiento será ajustado de acuerdo a:

Hallazgos bacteriológicos: Cualquiera sea el hallazgo bacteriológico, debe continuarse con terapia antimicrobiana asociada y activa sobre bacilos gram negativos y cocáceos gram positivos, según los patrones de susceptibilidad institucional, así se evitará nueva sobreinfección hasta superar la neutropenia.

Aparición de un nuevo foco infeccioso: Se recomienda presuponer las etiologías más probables según sean los hallazgos clínicos (Tabla 5) y ajustar la terapia considerando la experiencia de cada institución y los patrones de susceptibilidad *in vitro*.

Paciente sin nuevo foco infeccioso: Como en el caso anterior se recomienda ajustar la terapia antimicrobiana de acuerdo a la epidemiología institucional de las infecciones y su patrón de susceptibilidad *in vitro*.

En cualquiera de las situaciones anteriores se justifica un cambio de terapia antimicrobiana antes de 72 horas de haber sido instaurada si el paciente presenta **agravamiento clínico evidente o shock séptico**, en cuyo caso se sugiere traslado a UCI y cambio a alternativas terapéuticas de segunda línea, que deben considerar como fármaco anti bacilos gramnegativos ciprofloxacina, cefalosporinas de 4° generación (cefepime) o carba-penem (imipenem o meropenem) y vancomicina como terapia frente a cocáceas grampositivas.

Sospecha y manejo de infecciones fúngicas profundas. La mayoría de los pacientes pediátricos con episodios de NF se encuentran en vías

de recuperación de su neutropenia severa y están afebriles al séptimo día de evolución. La prolongación de la fiebre y la neutropenia severa más allá de 7 días, unido al uso de antimicrobianos de amplio espectro y la mucositis por quimioterapia, favorecen el surgimiento de infecciones fúngicas invasoras (IFI), difíciles de objetivar.

En todo niño que se mantiene febril y con $\text{RAN} < 500/\text{mm}^3$ al 7° día de hospitalización, se realizará hemocultivos siguiendo la pauta de ingreso, urocultivo, búsqueda de hifas en orina, cultivos de lesiones que existiesen en piel y mucosas; fondo de ojo; estudio por imágenes de acuerdo a la orientación clínica: ecocardiografía, TAC de abdomen y tórax, TAC de cavidades paranasales. Además es recomendable iniciar terapia antifúngica empírica, mientras se efectúa la documentación de la IFI. La terapia antifúngica ampliamente recomendada es anfotericina B, adicionada a la terapia antibacteriana. Una vez iniciada la terapia antifúngica, ésta se continuará por al menos 14 días en niños en que se confirme el diagnóstico de IFI (por imágenes o microbiología). En pacientes en que todo el estudio propuesto para búsqueda de IFI el día 7 de evolución de NF sea negativo, deberá repetirse el estudio al tercer a quinto día de evolución de la terapia antifúngica (día 10 a 14 de evolución de la NF). Si esta exploración resulta nuevamente negativa, se sugiere suspender la terapia antifúngica. Otras terapias alternativas en pacientes con IFI son fluconazol, caspofungina y voriconazol, dependiendo de la enfermedad de base, las condiciones clínicas del paciente y la fase de tratamiento del cáncer.

Pacientes con bajo riesgo de infección bacteriana invasora (Figura 1)

Se recomienda su manejo intrahospitalario las primeras 24 a 48 horas, seguido de **tratamiento ambulatorio** si el paciente conserva hasta ese momento criterios de bajo riesgo. En establecimientos que carezcan de experiencia o infraestructura para implementar un programa de manejo ambulatorio con un buen seguimiento, se recomienda mantener al niño hospitalizado hasta la resolución de su episodio de NF.

Tratamiento antimicrobiano. Para la etapa de manejo intrahospitalario de estos pacientes es apropiada la ceftriaxona iv, por su espectro antibacteriano y su facilidad de administración cada 24 horas. Para la etapa de manejo ambulatorio se recomienda ceftriaxona iv, por las razones ya descritas, o terapia oral en base a cefuroxima axetil, amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacina u otra alternativa de acuerdo al foco clínico

Tabla 6. Dosis recomendadas de antimicrobianos en niños con neutropenia febril

Antimicrobiano	Dosis mg/kg/día	Frecuencia (horas)	Observaciones
Penicilinas			
Amoxicilina	50 - 80	c/8-12	Dosis altas <i>S. pneumoniae</i> R
Amoxicilina/ác clavulánico	50 - 80	c/8-12	Dosis altas <i>S. pneumoniae</i> R
Ampicilina	100 - 400	c/6	Dosis altas en meningitis
Cloxacilina	100	c/6	
Penicilina	100.000 -250.000 U	c/4-6	Dosis altas en meningitis
Piperacilina/tazobactam	200 - 400	c/6	Dosis altas en infecciones severas
Ticarcilina/ác clavulánico	200 - 400	c/6	Dosis altas en infecciones severas
Cefalosporinas			
Cefadroxilo	30 - 50	c/12	Uso oral
Cefuroxima axetil	30 - 50	c/12	Uso oral
Cefotaxima	100 - 300	c/6-8	Dosis altas en meningitis
Ceftriaxona	50 - 100	c/24	Dosis altas en meningitis
Cefoperazona/sulbactam	50 - 150	c/6-12	Asociar vitamina K
Ceftazidima	100 - 150	c/6-8	
Cefepime	50 - 150	c/8	Dosis altas en infecciones severas
Carbapenem			
Imipenem	60	c/6	Favorece convulsiones
Meropenem	60	c/8	
Aminoglucósidos			
Amikacina	15	c/12-24	
Gentamicina	5 - 7	c/12-24	
Quinolonas			
Ciprofloxacina	20 - 40	c/12	20 mg/kg iv, 40 mg/kg oral
Glicopéptidos			
Vancomicina	40 - 60	c/6	Dosis altas en meningitis
Teicoplanina	10	c/24	1 ^o s dos dosis c/12 hrs
Macrólidos			
Eritromicina	50	c/6	
Claritromicina	15	c/12	
Lincosamidas			
Clindamicina	30 - 50	c/8	
Sulfo-derivados			
Cotrimoxazol	8/40*	c/12	
	20/100	c/6	En neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Otros			
Metronidazol	20 - 30	c/8	
Rifampicina	10 - 20	c/12	
Linezolid	30	c/8-12	iv/oral

*Trimetoprim/sulfametoxazol

Tabla 7. Dosis recomendadas de fármacos anti virales en niños con neutropenia febril

Fármaco	Dosis (mg/kg/día)	Frecuencia (hrs)	Observaciones
Aciclovir iv	1.500 mg/m ²	c/8	Tratamiento varicela
Aciclovir oral	50-80	c/8	En profilaxis varicela
Ganciclovir iv	10	c/12	Enfermedad por CMV
Foscarnet iv	180	c/8	Enfermedad por CMV
Valaciclovir oral	60	c/8	Alternativa a aciclovir iv

Tabla 8. Dosis recomendadas de fármacos antifúngicos en niños con neutropenia febril

Antifúngico	Dosis mg/kg/día (dosis máximas)	Frecuencia (horas)	Observaciones
Anfotericinas			
Anfotericina B	0,75-1 (1,5)	c/24	Infusión en 6 horas
Anfotericina liposomal	3-5 (10)	c/24	Infusión en 1 hora
Equinocandinas			
Caspofungina	50 mg/m ²	c/24	
Azoles			
Fluconazol iv-oral	6-12/3-4	c/24	Dosis carga/mantenCIÓN
Itraconazol iv-oral	5-10	c/12-24	Dosis carga/mantenCIÓN
Voriconazol iv	12/8	c/12	< 40 kg / > 40 kg
Voriconazol oral	200/400	c/12	No dosificado por peso

detectado y a la epidemiología local (Dosis y frecuencia de administración de antimicrobianos en Tabla 6).

Seguimiento de los pacientes. Transcurrida la etapa de manejo intrahospitalario (24 a 48 horas), si el paciente mantiene parámetros de bajo riesgo y se ha comprobado la negatividad de los cultivos de sangre y orina, podrá continuar manejo ambulatorio. Todos los pacientes serán evaluados hasta que cumplan 48 horas afebriles y el RAN sea > 500/mm³.

El paciente manejado en forma ambulatoria debe concurrir diariamente a reevaluación por su médico tratante. Los días no hábiles se mantendrá en contacto telefónico con el equipo profesional (médico/enfermera) para un reporte diario y eventual consulta en una unidad de emergencia. Si en el estudio de ingreso se objetiva la presencia exclusiva de una infección viral como causa de la fiebre, se recomienda suspender el tratamiento antimicrobiano, dar de alta y efectuar seguimiento diario hasta la resolución de la neutropenia.

Todos los niños con NF de bajo riesgo se someterán a la siguiente evaluación:

Evaluación clínica. Debe contemplar control del estado hemodinámico, temperatura y búsqueda acuciosa de posibles focos de infección.

Medición seriada de PCR. Se debe realizar los días 2 y 3 y, de allí en adelante, de acuerdo a evolución clínica.

Control hematológico. Se debe medir RAN, RAM y recuento de plaquetas al día 2, y luego cada dos días, hasta que el RAN sea > 500/ mm³,

RAM > 100/mm³, y el recuento de plaquetas > 50.000/ mm³.

Evaluación de la respuesta terapéutica. La eficacia del tratamiento antimicrobiano deberá ser evaluado luego de 72 horas de instaurado, y luego al día 5 y 7 de evolución. En estas evaluaciones, la evolución debe ser catalogada como favorable o desfavorable (Definición de evolución favorable o desfavorable en párrafo sobre NF con alto riesgo de IBI).

Los pacientes con **evolución favorable** continuarán su terapia antimicrobiana con ceftriaxona iv o terapia oral, hasta que estén afebriles por 24 a 48 horas y el RAN sea > a 500/mm³.

Los pacientes con **evolución desfavorable** serán reevaluados, ajustando su terapia antimicrobiana, y serán hospitalizados si se había adoptado en ellos una modalidad de manejo ambulatorio. Se recomienda en este caso uso de antimicrobianos iv, de amplio espectro, en base a un β -lactámico con acción anti estafilocócica más una cefalosporina de 3° generación y/o un aminoglicósido. Alternativas recomendables son: cloxacilina + amikacina + cefotaxima; cloxacilina + amikacina + ceftazidima.

En pacientes con **foco clínico** evidente se recomienda adicionar a la terapia de amplio espectro antibacteriano el fármaco más indicado según el foco existente (Tabla 5).

Resumen

El manejo de los pacientes pediátricos con cáncer y neutropenia febril (NF) requiere de su clasificación en alto o bajo riesgo de adquirir infecciones bacte-

rianas invasoras (IBI), con el fin de implementar estrategias selectivas de tratamiento. Basados en nuestra experiencia y publicaciones internacionales al respecto, proponemos recomendaciones para el diagnóstico y manejo de niños con cáncer y NF, categorizadas según riesgo de IBI. Todos los pacientes pediátricos que presenten episodios de NF deben ser ingresados al hospital por al menos 24 horas. Durante este lapso se efectuará su evaluación clínica y de laboratorio con el objeto de clasificar el riesgo de este episodio y precisar el (los) posible(s) foco(s). Los pacientes de alto riesgo deben continuar internados hasta su recuperación. Los de bajo riesgo pueden ser manejados en forma ambulatoria. La elección de la terapia antimicrobiana inicial y los criterios para su ajuste deberán basarse en el hallazgo o no de focos infecciosos y en los patrones epidemiológicos e institucionales de susceptibilidad. La reevaluación de ambos grupos debe ser periódica (al menos en los días 3, 5 y 7 de evolución), y la respuesta terapéutica será clasificada como favorable o desfavorable según criterios clínicos y parámetros de laboratorio preestablecidos.

Bibliografía

- 1.- Pizzo P A, 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: 679-94.
- 2.- Santolaya M E. Neutropenia febril en el niño con cáncer. Conceptos actuales sobre criterios de riesgo y manejo selectivo. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1449-54.
- 3.- Kern W. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 415-22.
- 4.- Klaassen R J, Goodman T R, Pham B, et al. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1012-9.
- 5.- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E B, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-51.
- 6.- Santolaya M E, Villarroel M, Avendaño L, et al. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: A prospective study. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 92-7.
- 7.- Tordecilla J, Campbell M, Joannon S, et al. Criterios de alta precoz en niños con cáncer y neutropenia febril. *Rev Chil Pediatr* 1998; 69: 247-51.
- 8.- Petrilli A S, Dantas L S, Campos M C, et al. Oral ciprofloxacin vs intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial. *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 87-91.
- 9.- Paganini H, Gómez S, Ruvinsky S, et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk febrile neutropenia in children with malignant diseases. *Cancer* 2003; 97: 1775-80.
- 10.- Santolaya M E, Álvarez A M, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever: *J Clin Oncol* 2001; 19: 3415-21.
- 11.- Santolaya M E, Álvarez A M, Avilés C L, 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: 678-83.
- 12.- Santolaya M E, Álvarez A M, Avilés C L, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management *versus* continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004, in press
- 13.- Payá E, Álvarez A M, Avilés C L, et al. Agentes causantes de infecciones del torrente circulatorio en niños con cáncer, en cinco hospitales de Santiago (1994-1998). *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1297-304.
- 14.- García P, Payá E, Olivares R, Coterías A, Rodríguez J, Sanz M. Diagnóstico de las infecciones asociadas a catéteres vasculares centrales. *Rev Chil Infect* 2003; 20: 41-50.

Correspondencia a:
María Elena Santolaya de Pablo
E-mail: msantola@med.uchile.cl