

Rev. Chil. Pediatr. 65 (3); 149-153, 1994

Neutropenia febril en niños con cáncer

Juan Tordecilla C.¹; Myriam Campbell B.¹;
Pilar Joannon S.¹

Febrile neutropenia in children with cancer

The prompt initiation of empiric antibiotic therapy is important in children with cancer and neutropenia when they become febrile, because bacterial infection is the most frequent cause of morbidity and mortality among them. Initial therapy with cloxacilin, amikacin plus cefoperazone was used in 149 febrile episodes occurring to 84 neutropenic (absolute neutrophil counts less than 500 cells per cubic milimeter) children admitted to the hematology and oncology wards of a public, university associated, children's hospital at northern metropolitan Santiago, Chile, from may 1988 throughout february 1992. Patients were basically affected by acute lymphocytic leukemia (n = 38), acute myeloid leukemia (n = 23) and other solid tumors (n = 23) and were aged 9 months to 14 years and 9 months. In 47.6% episodes, fever of unknown origin was the final diagnosis; pneumonia was identified in 22.1% cases; bacteremia or bacterial sepsis were confirmed in 14.1% episodes and in 16.3% there were different kinds of clinically defined infections. *Staphylococcus aureus* was the most frequently identified agent in bacteremias. The initial treatment was succesful in 88.7% of patients with fever of unknown origin and in 78.3% of the patients with proven infections. The initial antibiotic schedule was either modified by shifting to ceftazidime instead of cefoperazone or adding metronidazole when favourable clinical responses were not observed at the end of 72 hours of treatment, or adjusted in accordance to bacterial sensitivity tests as necessary. In eight patients amphotericin B was also used, because they had fever after seven days of treatment, without evidence of a specific localization of their infectious process. All patients were treated for at least seven days or more. Lethality rate was 10.7% and it was mainly associated to sepsis, pneumonia and typhilitis. This antibiotic association seems to be effective as an initial approach to management of potentially dangerous bacterial infections in febrile neutropenic children with cancer.

(**Key words:** fever, neutropenia, chemotherapy, leukemia, lymphocytic, myeloid, acute.)

Con la quimioterapia oncológica se producen a menudo neutropenias severas y prolongadas, que a su vez guardan una relación cuantitativa directa con la incidencia de complicaciones infecciosas en la evolución de los pacientes con cáncer¹. Mientras más severa la neutropenia mayor es la frecuencia de bacteremias e infecciones graves². En alrededor de 70% de los pacientes neutropénicos febriles se puede comprobar alguna forma de infección bacteriana³. Con el transcurso del tiempo se ha observado, además, que los agentes infecciosos encontrados en los niños neutropénicos cambian. Actualmente se ha hecho más frecuente el aislamiento e identificación de bacterias Gram positivas que Gram negativas⁴⁻⁷.

Un avance significativo en el manejo de pacientes con defectos de la inmunidad ha sido el empleo temprano de diversas combinaciones de antibióticos, tan pronto sufren fiebre⁸. La elección de los antibióticos debe basarse en los antecedentes y manifestaciones clínicas, la magnitud y características locales de los riesgos de infecciones intrahospitalarias y de la comunidad, así como la sensibilidad de los patógenos más importantes, aun cuando el sitio de infección no sea evidente^{5,9}. Hace algunos años se mostraron las ventajas del empleo de una combinación de cloxacilina, amikacina y cefoperazone en este tipo de enfermos¹⁰ y la asociación continúa en uso. El propósito de esta publicación es describir los resultados obtenidos en un período de casi cuatro años, siguientes al informe recién aludido, en el manejo de neutropenias febriles.

1. Unidad de Hematología-Oncología, Hospital Roberto del Río.

Pacientes y método

Entre los meses de mayo de 1988 y febrero de 1992, ambos incluidos, se estudiaron en la Unidad de Hematología y Oncología del Hospital Roberto del Río, 84 niños que, mientras estaban sometidos a quimioterapia oncológica sufrieron uno o más episodios —cada uno— de neutropenia febril. Treinta y ocho de los pacientes estaban afectados por leucemia linfocítica aguda, 23 por leucemia mieloide aguda y otros 23 por tumores sólidos y sus edades estaban ubicadas entre 9 meses y 14 años 9 meses. En cinco enfermos se había instalado un catéter venoso central con trayecto proximal subcutáneo. Los niños con leucemia estaban recibiendo cotrimoxazol (sulfametoxazol y trimetoprima) oral y colutorios de nistatina, desde la segunda semana de la fase de inducción hasta el inicio de la de mantenimiento, como profilaxis contra infecciones por *Pneumocystis carinii* y hongos respectivamente. Todos los pacientes con neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos menos de 500 por mm³) y fiebre (T° 38 en dos registros separados por cuatro horas o una medición de 39° C) fueron hospitalizados. Además de la historia y el examen físico, en todos los episodios se hicieron radiografías de tórax, se procesaron cultivos de sangre, orina, deposición, faringe y de cualquier lesión específica que existiese y se administró una combinación de cloxacilina, amikacina y cefoperazona¹⁰. La temperatura se controló cada cuatro horas y el hemograma cada tres días. De acuerdo con las recomendaciones de un panel internacional de consenso se consideró como buena respuesta clínica la caída de la fiebre dentro de las primeras 72 horas de iniciado el tratamiento¹¹. En caso de persistencia de la fiebre más allá de ese tiempo se tomaron nuevas muestras para cultivos y se cambiaron los antibióticos, empleando cefazidima en lugar de cefoperazona, agregando metronidazol o adecuando las indicaciones a los resultados de los cultivos iniciales, la sensibilidad de los gérmenes aislados y las manifestaciones clínicas de la infección. Si al séptimo día de evolución el niño seguía con fiebre y neutropenia y aún no se identificaba un foco infeccioso específico se agregó anfotericina B al tratamiento. La duración mínima del tratamiento fue siete días. Los criterios aplicados para suspender los antibióticos fueron: ausencia de fiebre por 48 horas, recuperación del recuento absoluto de neutrófilos a más de 500 por mm³ y evolución clínica favorable.

Los pacientes fueron clasificados en grupos de diagnóstico de acuerdo a las siguientes definiciones: fiebre de origen desconocido, cuando la evolución clínica y de laboratorio no permitió identificar un sitio de infección y un agente responsable; bacteremia al desarrollo microbiano en uno o dos hemocultivos; sepsis al deterioro clínico progresivo, con hipotensión arterial y signos de falla orgánica, con o sin bacteremia demostrada en los hemocultivos; neumonía y neumonitis a manifestaciones clínicas de afección pulmonar confirmadas por las correspondientes alteraciones en la radiografía de tórax; tiflitis en presencia de dolor abdominal, vómitos, desplazamiento de asa intestinales, signos de íleo en la radiografía simple de abdomen o de líquido peritoneal libre en la ultrasonografía¹²; infección del tracto urinario y pielonefritis al aislamiento de un germen único en el cultivo de orina y celulitis al eritema indurado, caliente y doloroso del tejido subcutáneo. Las afecciones óticas fueron ratificadas por el otorrinolaringólogo y la amigdalitis fue diagnosticada por la presencia de exudado sobre las amígdalas faríngeas.

Resultados

Durante el período de 46 meses, que corresponde a esta descripción, se registraron 149 episodios de neutropenia febril en los 84 niños afectados. La media de la duración de la neutropenia fue 8 días, los márgenes 3 y 16 días. En 47% de los episodios los pacientes tenían menos de 100 neutrófilos por mm³ de sangre. La mayoría de los episodios que ocurrieron en los pacientes con leucemias linfocíticas y mieloides agudas (85 a 90%) se detectaron en el momento del diagnóstico o en el período de la inducción de la remisión. En los tumores sólidos el episodio se sucedió siempre después de un bloque de quimioterapia (tabla I).

De acuerdo con las definiciones empleadas, 71 (47,6%) episodios correspondieron a fiebre de origen obscuro; 33 (22,1 %) a neumonía o neumonitis; 21 (14,2%) a bacteremia, fungemia o sepsis y 14 (9,4%) fueron clasificados como diarrea aguda (n = 10) y tiflitis (n = 4). Se registraron también 4 casos de infecciones urinarias (2,7%), dos de otitis y uno de amigdalitis.

Encontramos 18/298 hemocultivos positivos. De ellos, en 10 hubo desarrollo de cocóccas Gram positivas: *Staphylococcus aureus* (n = 7), *Staphylococcus coagulasa* negativo (n = 2) y *Streptococcus* sp. (n = 1); bacilos Gram negativos en 5: *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* en dos casos cada una y *Escherichia coli* en el restante; en 3 casos se aisló *Candida albicans*. En tres de los cinco niños con catéter venoso central subcutáneo se aislaron agentes *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa* negativo y *Candida albicans* respectivamente.

Tabla

Neutropenia febril (149 episodios)

Enfermedad basal	n	Etapa tratamiento	
Leucemia linfática ag.	51	Diagnóstico	13
		Inducción	28
		Mantenimiento	3
		Recaída	7
Leucemia mieloide	45	Diagnóstico	9
		Inducción	32
		Mantenimiento	2
		Recaída	2
Tumor sólido	53	Postquimioterapia	53

De los 71 episodios de fiebre de origen oscuro, se obtuvo una buena respuesta en 63 (88,7%), en ocho casos fue preciso cambiar los antibióticos y en sólo tres se llegó al uso de antifúngicos.

En 33 cuadros respiratorios, la respuesta fue buena en 28 (84,8%) de los episodios, en cinco casos fue necesario cambiar de antibiótico y sólo en uno se usó anfotericina B por sospecha fundada de hongos. Los 21 episodios de bacteremia, fungemia o sepsis requirieron un número mayor de cambios de antibióticos (6/21); en cinco casos se usó ceftazidima por no existir respuesta o por agravamiento del niño y en uno vancomicina por bacteremia a *Staphylococcus coagulasa* negativo resistente a cloxacilina; en cuatro casos se usó anfotericina B, en tres de ellos por candidemia demostrada y en uno por sospecha clínica de sobreinfección por hongos en un episodio de bacteremia a *Streptococcus* sp. La tiflitis, asociada a leucemia mieloide aguda con menos de 100 neutrófilos por mm^3 , evolución clínica arrastrada y grave, fue la principal causa de modificación del tratamiento con antibióticos en los episodios de ubicación digestiva: usamos metronidazol en tres episodios. Los dos casos de pielonefritis ocurrieron a una paciente con rhabdiosarcoma paravesical y nefrostomía definitiva y tuvieron a *Pseudomonas aeruginosa* como agente causal. Las otras infecciones del tracto urinario fueron causadas por *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* respectivamente. En conjunto las infecciones urinarias respondieron bien a la terapia. De las tres celulitis, una fue de ubicación periorbitaria y en ella no se aisló el agente causal; otra se localizó en una extremidad inferior y una en la región de la sien; estas dos últimas fueron producidas por *Pseudomonas aeruginosa*, una de ellas resistente a cefoperazona por lo que se cambió de antibiótico a ceftazidima. La otitis y una amigdalitis —esta última por asociación fusospirilar en el momento del diagnóstico de un paciente con leucemia linfática aguda—, respondieron en buena forma al tratamiento con antibióticos.

Nueve pacientes de este estudio fallecieron y todos correspondían a niños cuya infección tenía un foco preciso: siete sufrían leucemia mieloide aguda y estaban en una etapa terapéutica de inducción o de reinducción (tres por neumonía, dos por septicemia y dos por tiflitis), una paciente con leucemia linfática aguda falleció en la etapa de diagnóstico a causa de septicemia aso-

ciada a probable hemorragia intracraneana y un paciente con tumor de Wilms murió, después de la quimioterapia, debido a neumonía extensa.

Comentario

El análisis de estos resultados sugiere que el planteamiento terapéutico es adecuado, tomando en cuenta la baja proporción de casos en que debió modificarse el esquema antibiótico. En él destacan, por un lado, la actitud agresiva precoz, diagnóstica y terapéutica y la aplicación de una combinación de antibióticos concordante con la experiencia local sobre la frecuencia de los gérmenes habituales y su sensibilidad¹³.

El hallazgo de fiebre de origen oscuro en la mayoría de los episodios de leucopenia y fiebre concuerda con lo descrito en otras experiencias nacionales^{14, 15} y es levemente más baja que en informes de otros países^{16, 17} y podría ser explicada por la precocidad con que se aplicó el tratamiento con antibióticos. Del mismo modo, los niños con fiebre de origen oscuro mostraron la mejor respuesta al conjunto de antibióticos empleados durante el período de neutropenia y no se observó letalidad entre ellos, tal como ha sido descrito habitualmente^{4, 13, 18}. El predominio de bacterias Grampositivas en los cultivos confirma la tendencia observada al cambio en los tipos de agentes responsables de las infecciones documentadas en pacientes neutropénicos, especialmente en lo que respecta a *Staphylococcus coagulasa* negativo, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus* sp. Es posible que este cambio se deba más bien a modificaciones de la flora intestinal que al uso de catéteres, ya que se registró solamente en dos de cinco pacientes con catéter venoso.

Bacteremia, septicemia y tiflitis fueron los diagnósticos que se asociaron a las mayores modificaciones del esquema de antibióticos propuesto y a la vez fueron las principales causales de muerte en los pacientes que se comentan. Esto se puede explicar por la gravedad del síndrome clínico, la neutropenia menor de 100 mm^3 en la mayoría de estos niños y a la leucemia mieloide aguda que sufrían siete de los nueve casos.

Las infecciones por hongos son también una causa importante de morbilidad y mortalidad en los niños con defectos de la inmunidad. Los factores predisponentes incluyen neutropenia, me-

dicamentos inmunosupresores, catéteres centrales y antibióticos de "amplio espectro". La *Candida albicans* es el agente causal más común de este tipo de infecciones en los niños con cáncer. La frecuencia con que fue preciso emplear anfotericina B y con que se comprobó candidemia son similares a lo descrito en otras experiencias^{21, 22}.

Otros autores incluyen la vancomicina en esquema inicial de antibióticos para el manejo de pacientes neutropénicos febriles, por la creciente frecuencia de cepas de *Staphylococcus coagulasa negativo*^{5, 19}. De acuerdo con esta experiencia y en nuestra realidad local, no sería necesario usarla al comienzo del tratamiento sino más bien reservarla para los casos de cultivos positivos a *Staphylococcus* resistentes a cloxacilina.

Este estudio subraya la importancia de registrar y analizar las experiencias locales para diseñar los protocolos de estudio y tratamiento adecuados.

Resumen

El comienzo temprano y empírico de diversas combinaciones de antibióticos es obligatorio en niños con cáncer y neutropenia febril, debido a que las infecciones bacterianas son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad entre ellos. En una unidad de hematología y oncología se estudiaron entre mayo de 1988 y febrero de 1992, 149 episodios febriles que sucedieron en 84 niños con neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos menos de 500 mm³). Los pacientes sufrían de leucemia linfocítica aguda (n = 28), leucemia mieloide aguda (n = 23) y otros tumores sólidos (n = 23). Sus edades variaban entre 9 meses y 14 años 9 meses. Como tratamiento inicial se usó la combinación de cloxacilina con amikacina y cefoperazona. De los 149 episodios, 51 se observaron en leucemia linfática aguda, 45 en leucemia mieloide aguda y 53 en tumores sólidos. En 47,6% de los episodios el diagnóstico final fue fiebre de origen desconocido; en 22,1% neumonía aguda; 14,1% fueron considerados bacteremia o sepsis y 16,3% tenían infecciones clínicamente definidas (síndrome de diarrea aguda, tiflitis, infección urinaria, pielonefritis, celulitis, otitis y amigdalitis aguda). Las bacterias Gram positivas fueron las encontradas con más frecuencia en los hemocultivos. El tratamiento inicial fue efectivo en 88,7% en los pa-

cientes con fiebre de origen no precisado y en 78,3% de los niños con infección definida. La modificación de los antibióticos consistió en el empleo de ceftazidima en lugar de cefoperazona y en la adición de anfotericina B en ocho pacientes por posible sepsis con hongos. Todos los pacientes fueron tratados por siete o más días. La letalidad fue 10,7% y las principales causas de muerte fueron neumonía, sepsis y tiflitis. La asociación de antibióticos usada parece adecuada para tratar a los pacientes con cáncer que sufren neutropenia febril.

(Palabras clave: fiebre, neutropenia, quimioterapia, antibióticos, leucemia, linfocítica, mieloide, aguda.)

Referencias

1. Pizzo PA: Evaluation of fever in the patient with cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 2 (Suppl 2): 9-12.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ: Quantitative relationship between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-340.
3. Hughes WT: Empiric antimicrobial therapy in the febrile granulocytopenic patient. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1990; 11: 151-156.
4. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J et al.: A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315: 552-558.
5. Shenep JL, Hughes WT, Roberson PK et al.: Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med* 1988; 319: 1053-1058.
6. Saarinen UM: Severe infections in childhood leukemia. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 515-522.
7. Hathorn JW, Pizzo PA: Infectious complications in the pediatric cancer patient. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, Lippincott, 1989: 837-867.
8. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ: The child with cancer and infection. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr* 1991; 119: 679-694.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al.: Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161: 381-396.
10. Joannon P, Tordecilla J, Campbell M: Síndrome febril en pacientes neutropénicos con cáncer: Consideraciones etiológicas y terapéuticas. *Pediatría (Santiago)* 1988; 31: 231 (Resumen).
11. Pizzo PA, Armstrong D, Bodey G et al.: Report of a consensus panel from the Immunocompromised Host Society: The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. *J Infect Dis* 1990; 161: 397-401.

12. Bravo M, Tordecilla J, Emparanza E, Campbell M, Vildósola J: Enterocolitis ileocecal aguda (tiflitis) en pacientes con neutropenia asociada a quimioterapia. *Rev Chil Pediatr* 1988; 59: 369-373.
13. Riiikonen P: Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 918-923.
14. Salgado C, Becker A, Campbell M. et al.: Acute lymphoblastic leukemia: febrile episodes in 60 patients in Chilean National Protocol 1987. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 238 (Abstract).
15. García H, Vargas L, Layte C: Neutropenia previa al tratamiento quimioterápico en leucemia linfática aguda. *Rev Chil Pediatr* 1992; 63: 26-31.
16. Granowetten L, Wells H, Lange BJ: Ceftazidime with or without vancomycin vs cephalothin, carbenicillin and gentamicin as initial therapy of the febrile neutropenic pediatric cancer patient. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 165-170.
17. Armstrong D: Empiric therapy for the immunocompromised host. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (Suppl 9): 763-769.
18. Mullen CA, Buchanan GR: Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low risk patient. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1998-2004.
19. Rubin M, Hathorn JW, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Pizzo PA: Gram-Positive infections and use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Intern Med* 1988; 108: 30-35.
20. Wade JC: Management of infection in patients with acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 293-315.
21. Pizzo PA, Walsh TJ: Fungal infections in the pediatric cancer patient. *Semin Oncol* 1990; 17 (Suppl 6): 6-9.
22. Willey JM, Smith N, Levethal BG et al.: Invasive fungal disease in pediatric acute leukemia patients with fever and neutropenia during induction chemotherapy: a multivariate analysis of risk factors. *J Clin Oncol* 1990; 8: 280-286.

AVISO A LOS AUTORES

Con el objeto de acelerar la edición de los trabajos se solicita encarecidamente a los autores que disponen de computador con procesadores de texto IBM compatibles, enviar –en lo posible junto con las dos copias impresas de su material–, otra en disco flexible (tamaño 3,5” o 5,25”, de doble o alta densidad) del mismo texto. El disco será devuelto de inmediato por correo certificado o por mano al autor corresponsal.