

Episodios de neutropenia febril en niños con neoplasias malignas

Lina María Ramírez Londoño MD*
Norma Blanco Villamizar MD*
Mariluz Hernández Escobar MD**
Margarita Sierra Sánchez MD****
María Adelaida Aristizábal Gil MD***
Jorge Peña Siado MD****
Juan Fernando Piedrahita Arango MD****
Harold Durango Galvan. Bact*****
Carmen Tulia Zapata Muñoz. Bact*****
Álvaro Posada Díaz MD***

Resumen

Introducción: la neutropenia febril (NF) es una complicación frecuente del tratamiento del cáncer y es potencialmente letal. El objetivo del estudio fue describir las características de estos episodios en el medio. **Materiales y métodos:** se incluyeron prospectivamente los pacientes menores de 15 años con episodios de NF atendidos durante 1999. Se registraron en formato preestablecido y se estudiaron con protocolo del Servicio. **Resultados:** se incluyeron 84 niños/143 episodios de NF; 41,3% de los episodios correspondieron a pacientes con leucemia linfocítica aguda, 25,2% a linfoma no Hodgkin, 15,4% a leucemia mieloide aguda y 18,1% a otros tumores. En el 92,3% se aplicó quimioterapia previa (75% intensiva), 72% tuvieron recuento absoluto de neutrófilos < 100 y 9,5% hipotensión inicial. Se clasificaron como fiebre de origen desconocido 47,6%, infección clínicamente definida 31,5% e infección microbiológicamente definida 21%. En 30 episodios se aislaron microorganismos en uno o más sitios: por

hemocultivos 26, urocultivos ocho y otras muestras tres. Los más frecuentes fueron: *Escherichia coli* (9), *Klebsiella pneumoniae* (8), *Staphylococcus coagulasa negativa* (6), *Staphylococcus aureus* (6), *Streptococcus* grupo viridans (2), *Pseudomonas aeruginosa* (2). En 16 episodios ocurrieron complicaciones (11,2%), siendo el choque séptico la más frecuente. Fallecieron nueve pacientes durante el estudio (6,2%), seis de ellos con cultivos positivos. **Conclusiones:** los hallazgos son similares a lo informado en la literatura; se destaca la importancia de mejorar los estudios virales en el medio y aunque este estudio no sugiere un cambio de las combinaciones de antibióticos utilizados se deben continuar las investigaciones para definir al ingreso, los pacientes con riesgo de infecciones intrahospitalarias y mayores complicaciones. **Palabras clave:** neutropenia febril, quimioterapia, neoplasias. ☼

Infectio 2003; 7(3): 137-146

Recibido para evaluación 1/07/03 - Aprobado para publicación 12/08/03

- * Residente, Departamento de Pediatría y Puericultura – Facultad de Medicina – U. de Antioquia.
** Servicio de Infectología, Departamento de Pediatría y Puericultura – Facultad de Medicina – U. de Antioquia.
*** Centro Hematológico Infantil, Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina – U. de Antioquia –
**** Centro Hematológico Infantil, Hospital San Vicente de Paúl.
***** Laboratorio de Infectados, Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina – U. de Antioquia

Correspondencia: Mariluz Hernández Escobar - mariluzhdez@chilesat.net

Introducción

El tratamiento de los niños con neoplasias malignas ha tenido considerable progreso durante las últimas décadas, reflejándose en mayor remisión de la enfermedad. Estos adelantos se deben a la implementación de protocolos terapéuticos que incluyen cirugía, radioterapia y mejores modelos de quimioterapia. A partir de 1970 se ha observado cambio en las causas de muerte de pacientes con cáncer, disminución de complicaciones hemorrágicas y aumento de muertes relacionadas con infecciones (1-3).

Así todo paciente con cáncer que tenga un episodio de Neutropenia Febril (NF) sin causa aparente, debe ser considerado como infectado, ya sea esta una infección bien establecida o una infección de origen desconocido, ya que se ha encontrado infección en más de 60% de los casos, de las cuales el 70% son bacterianas (2,3). El principal factor de riesgo para adquirir estas infecciones es la neutropenia, la cual puede ser secundaria a sustitución de los elementos normales en la médula ósea por células malignas o ser consecuencia de radioterapia o quimioterapia citorreductora intensa 8 a 16 días después de administrar el tratamiento (3).

Aunque la neutropenia por sí misma es el principal factor de riesgo para infección, otros factores pueden modificar el grado de riesgo (1). Ahora es posible identificar y clasificar a los pacientes neutropénicos febriles en varios grados de riesgo para desarrollar infección y complicaciones relacionadas (4,5). Entre los factores considerados se incluyen: enfermedades asociadas, afectación de la mucosa gastrointestinal, estado de la neoplasia de base, grado y duración de la neutropenia. Así, recuentos de menos de 100 neutrófilos/mm³ y duración mayor de 10 días, se consideran factores de riesgo mayores para que ocurra bacteriemia en 20% y mortalidad por sepsis en 47% (2-6).

Son considerados como factores de riesgo bajo: edad mayor de 12 meses, leucemia en remisión completa o tumor sólido en remisión completa o parcial, 10 días de intervalo desde el comienzo de la última fase de quimioterapia citotóxica, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de 100 a 500/mm³ o si el RAN es menor de 100/mm³ con un recuento de plaquetas mayor de 75.000/mm³ (7). Otros factores que favorecen la infección en pacientes con neoplasias malignas son: pérdida de las barreras anatómicas, cambios en la flora microbiana por enfermedad o tratamiento, trastornos de inmunidad

celular y humoral; accesos intravenosos, esplenectomía, transfusiones y tratamientos antibióticos.

Los pacientes neutropénicos son difíciles de evaluar porque una marcada disminución en el número de neutrófilos está asociada con una reducción en la respuesta inflamatoria, lo que impide la ocurrencia de los signos localizados habituales de infección (8).

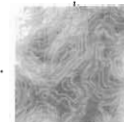
Estos pacientes pueden infectarse con cualquier microorganismo; sin embargo, diferentes estudios muestran que casi siempre lo hacen con flora endógena. Al comienzo de la fiebre, la bacteriemia es frecuentemente debida a cocos grampositivos aeróbicos, en particular *Staphylococcus coagulans* negativo, *Streptococcus* grupo viridans, *Staphylococcus aureus* o bacilos gramnegativos aeróbicos, especialmente *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomonas aeruginosa*. Los hongos son comúnmente causa de infecciones secundarias en pacientes neutropénicos que han recibido antibióticos de amplio espectro, pero ocasionalmente pueden causar infección primaria (8).

Los microorganismos grampositivos se aíslan en 60-70% de las infecciones documentadas microbiológicamente. Muchos de estos organismos grampositivos pueden ser resistentes a meticilina, e incluso, algunos son sólo sensibles a vancomicina y teicoplanina. Otros organismos resistentes, como *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* grupo viridans y neumococo pueden causar infección grave que puede llevar a complicaciones serias o a la muerte si no son tratadas oportunamente (8).

En nuestro medio, la frecuencia de episodios de NF en los pacientes pediátricos con neoplasias hematológicas que reciben terapia mielosupresora, no se encuentra bien determinada hasta el momento. Petrilli enfatiza la importancia de contar con información autóctona respecto al tipo y causas de infección y de comparar resultados con estudios de países con otras condiciones (9).

Metodología

Se hizo un estudio descriptivo longitudinal en el Centro Hematológico Infantil de la Universidad de Antioquia y el Hospital San Vicente de Paúl de Medellín entre el 1º de enero y el 31 de diciembre de 1999. Se incluyeron todos los pacientes menores de 15 años hospitalizados con neoplasias malignas que cumplieran los siguientes criterios: tener granulocitopenia, definida como RAN menor o igual a 500/mm³ y fiebre, definida como temperatura oral



tomada durante tres minutos, de 38,3°C o más, o mayor o igual a 38°C que persista al menos por una hora (8). También se considera la temperatura axilar, tomada durante tres minutos, mayor o igual a 38°C (18).

Se consideró un episodio nuevo de NF el ocurrido siete días después de la recuperación de un episodio previo en un mismo paciente. Las variables consideradas en este estudio fueron:

1. Caracterización del episodio de neutropenia febril

1.1 Neutropenia:

1.1.1. Intensidad:

Moderada, cuando RAN es menor de 500/mm³.

Severa, cuando RAN es menor de 100/mm³.

1.1.2 Duración: definida en número de días de neutropenia.

1.2 Fiebre:

1.2.1 Duración: definida en números de días con fiebre.

1.2.2 Persistencia: se considera cuando el episodio febril duraba más de tres días.

1.2.3 Recurrencia: fiebre en los siete días siguientes de la resolución del episodio febril inicial (18).

2. Tratamiento recibido

2.1 Tratamiento establecido en el protocolo vigente en el servicio de Hematología para neutropénicos:

2.1.1 Para pacientes de alto riesgo:

a) Se inicia con: Ceftazidima + oxacilina + amikacina.

b) Si en cualquier momento hay deterioro clínico: hipotensión, afectación cardiopulmonar, hepática o renal; sin hemocultivos positivos que oriente la antibioticoterapia, se cambia esta por: Meropenem + vancomicina + anfotericina B.

c) Otros tratamientos según cultivos y antibiogramas.

2.1.2 Para pacientes con bajo riesgo:

a) Ceftriaxona.

2.2 Tratamientos diferentes al protocolo establecido.

3. Infección

3.1 Infección clínicamente documentada: cuando

existía afectación clínica de un lugar anatómico primario pero no se aislaba germen causal.

- 3.2 Infección microbiológicamente documentada: cuando se aislaba un agente infeccioso, como bacterias gram positivas o gram negativas, hongos, virus o protozoarios, asociado con la enfermedad específica o con bacteriemia.
- 3.3 Fiebre de origen indeterminado: cuando no se documentó clínica ni microbiológicamente una causa infecciosa (18).

4. Respuesta al tratamiento

Los pacientes se evaluaban a las 72 horas y en el momento de la resolución de la neutropenia o cuando completaban el tratamiento antibiótico planeado, para definir la respuesta al tratamiento antibiótico, así: (18).

4.1 Éxito: cuando todos los signos, síntomas y la evidencia de infección fueron erradicados con el régimen inicial de antibióticos, sin recurrencia de la infección al menos en una semana.

4.2 Respuesta inicial pero con modificación del régimen de antibióticos: cuando la infección inicial fue erradicada con el tratamiento antibiótico inicial, pero, apareció una infección secundaria o un nuevo episodio de fiebre que requirió adición de otro antimicrobiano.

4.3 Fracaso: cuando no había respuesta inicial al tratamiento y se requería adicionar, modificar o cambiar el tratamiento antibiótico inicial para erradicar la infección primaria. La muerte debida a infección también se consideró como falla del tratamiento (18).

5. Complicaciones

Porcentaje de pacientes con NF que tuvieron: sepsis, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria o muerte.

El análisis estadístico se hizo con el programa EpiInfo 6.0 y por ser un estudio descriptivo y todas las variables ser de tipo cualitativo se expresaron los resultados en forma de moda, mediana, medias, desviación estándar, razones y proporciones, percentiles y gráficos de tendencia. Además, se utilizó un modelo de regresión logística para el análisis de algunos resultados.

Resultados

Descripción de los episodios de neutropenia febril.

Se incluyeron 84 niños con 143 episodios de NF, con características demográficas y diagnósticos oncológicos diversos. (Tabla 1).

11 episodios de NF ocurrieron en pacientes con diagnóstico oncológico nuevo. En 132 episodios se suministró quimioterapia previa (92,3%), que en 99 fue de tipo intensiva (75%) y el intervalo entre la quimioterapia y la NF fue menor de 10 días en 67 episodios. (46,9%).

La duración promedio de la fiebre en días antes del ingreso fue de $2,6 \pm 3,9$ días. Se encontró hipotensión en 13 episodios (9,5%), de 137 en los que se registró la presión arterial. En los pacientes que recibieron quimioterapia intensiva previamente, se encontró mucositis en el 34,3% de los episodios, comparado con el hallazgo de mucositis en el 15,2% cuando la quimioterapia previa fue no intensiva ($p=0.03$). Se encontraron diversos hallazgos de laboratorio al ingreso (Tabla 2).

En 141 episodios al ingreso se efectuaron dos hemocultivos, encontrándose 23 aislamientos positivos; en 61 se obtuvo una segunda muestra de hemocultivos, resultando cuatro de ellos positivos y en 12 se tomó una tercera muestra, con dos resultados positivos. Se hizo urocultivo inicial en 116 episodios, resultando ocho positivos, y un segundo urocultivo en 28 episodios, con resultado negativo en todos. Se hicieron 47 coprocultivos, resultando todos negativos. Los estudios virales fueron: panel de virus respiratorio en ocho episodios, estudios serológicos para hepatitis B en tres, prueba de Tzank en dos, serología para virus Epstein Barr en uno y antigenemia para citomegalovirus en otro: todos con resultados negativos; además, se hicieron dos pruebas de rotavirus en materia fecal, resultando una de ellas positiva; dos pruebas serológicas para citomegalovirus, una de ellas con resultado positivo, y una serología para dengue que resultó positiva.

Desarrollo de los episodios de NF. La media encontrada para la duración de la fiebre durante la hospitalización fue de cuatro días y para la duración de la neutropenia de 6,3 días.

La causa de la fiebre no se identificó en 67 episodios (46,9%), clasificándose como fiebre de origen desconocido; en 44 episodios (30,8%) hubo manifestaciones clínicas de infección y la causa

microbiológica de la fiebre se identificó en 32 episodios (22,4%), de los cuales en 25 se aisló un patógeno y en siete se aislaron dos microorganismos concomitantemente; (Tabla 3).

En los episodios en los que la fiebre se consideró de causa infecciosa por hallazgos clínicos, se encontró bronconeumonía en 36 de ellos (81,8%); celulitis en dos (4,5%), una de región periorbitaria y la otra región inguinal; enfermedad diarreica aguda en dos episodios (4,5%) y cuatro (9%) con otros diagnósticos: flebitis, osteomielitis crónica, sinusitis y coriorretinitis probablemente viral. A un paciente que falleció con diagnóstico clínico de neumonía, se le hizo biopsia pulmonar postmórtem que mostró células de inclusión citomegálica.

En el 49,7% de los episodios se aplicaron tratamientos establecidos en el protocolo de los servicios de Hematología e Infectología infantil del HUSVP (Tabla 4).

En general, los gramnegativos fueron sensibles a ciprofloxacina, meropenem e imipenem, y se encontró gran resistencia a ceftazidima. (Tabla 5). El *Staphylococcus aureus* fue sensible a oxacilina en 50% de los casos y a vancomicina en 100%. Solo en dos episodios se aisló *Streptococcus* grupo viridans, resultando en un caso resistente a penicilina, pero todos sensibles a vancomicina.

En 16 episodios (11,2%) ocurrieron una o más complicaciones: choque séptico en ocho, falla orgánica multisistémica en dos, hepatitis secundaria a medicamentos en dos, hemorragia por el sitio del catéter central en dos, insuficiencia renal aguda que requirió hemodiálisis en uno e insuficiencia respiratoria en otro. Las complicaciones sucedieron en 28,1% de los episodios documentados microbiológicamente, en 11,4% de aquellos con infección clínica y en 4,5% de los clasificados como fiebre de origen desconocido ($p=0.003$). Las complicaciones no tuvieron relación estadísticamente significativa con hipotensión al ingreso, intensidad de la quimioterapia e intervalo de aplicación de ésta previo al episodio de neutropenia febril ni con la intensidad y/o duración de la neutropenia.

En 19,4% de los episodios con infección microbiológicamente definida se encontró hipotensión al ingreso, mientras que los episodios definidos como infección clínica y fiebre de origen desconocido tuvieron hipotensión inicial en 4,8% y 7,8% respectivamente ($p=0.09$).

Fallecieron nueve pacientes (6,2%) durante los 143 episodios: seis pacientes con diagnóstico de

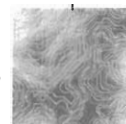


TABLA 1

Características demográficas y de diagnóstico en 84 niños con episodios de neutropenia febril.

Característica	Número	Porcentaje
Sexo: hombre/mujer	49/35	58,3/41,7
Edad (en años)		
< 1	2	2,3
1-2	11	13
3-5	33	39,2
6-10	26	30,9
11-15	12	14,2
Diagnóstico		
LLA	40	47,6
Linfoma no Hodgkin	18	21,4
LMA	9	10,7
Tumor de Wilms	4	4,7
Enfermedad de Hodgkin	3	3,5
Retinoblastoma	3	3,5
Rabdomiosarcoma	2	2,3
Neuroblastoma	2	2,3
Osteosarcoma	1	1,2
LMC	1	1,2
Tumor de células germinales	1	1,2
Episodios de NF por paciente		
1	43	51,1
2	28	33,3
3	9	10,7
4	3	3,5
5	1	1,1

LLA: leucemia linfocítica aguda, LMA: leucemia mieloide aguda, LMC: leucemia mieloide crónica, NF: neutropenia febril

choque séptico, dos con falla orgánica multisistémica y uno con insuficiencia respiratoria. De estos nueve casos se aislaron microorganismos en seis: *Staphylococcus aureus* en uno, *Enterobacter cloacae* en uno, *Klebsiella pneumoniae* en dos, *E. coli* como único germen en uno y concomitantemente *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* en uno.

El diagnóstico oncológico de los pacientes fallecidos fue: LLA en tres pacientes, (dos de mal pronóstico), LMA en dos, (ambos de muy mal pronóstico), linfoma en dos y tumores sólidos en dos. Todos los pacientes tuvieron recuento de plaquetas menor de 75.000/mm³ y recuento absoluto de monocitos (RAM) menor de 100/mm³; En ocho pacientes la intensidad de la neutropenia fue severa (RAN menor de 100/mm³). Seis pacientes recibieron quimioterapia intensiva con un intervalo menor de 10 días entre ésta y el episodio de neutropenia febril. Tres pacientes fallecieron en las primeras 48 horas de hospitalización. Dos pacientes tuvieron hipotensión al comienzo del episodio de neutropenia febril.

Los episodios de neutropenia febril con hospitalizaciones mayores de 15 días se asociaron en el 60,9% con fiebre persistente ($p < 0.001$). Cuando la duración de la neutropenia fue mayor de siete días, el 47,3% de los pacientes tuvieron también períodos de fiebre mayor de cinco días ($p < 0.001$).

Los episodios con recuentos de plaquetas menores de 75.000/mm³ al ingreso se asociaron en 45,4% con duración de la neutropenia por más de siete días ($p = 0.014$), con ocurrencia de fiebre por más de cinco días durante la hospitalización en 82,5% ($p = 0.037$) y con neutropenia severa al ingreso en 78,4% ($p < 0.001$).

TABLA 2

Hallazgos de laboratorio en 143 episodios de neutropenia febril

Valores de laboratorio	Número	Porcentaje	Media/DE
Leucocitos totales en mm ³		1.803 ± 7,401*	
RAN / mm ³			109 ± 140
<100	103	72	22,05 ± 31,7
101-500	40	28	254 ± 129
Plaquetas < 75.000/mm ³	97	68,3	SD
RAM/mm ³			67 ± 181
Hemoglobina en g/dL		8,4 ± 1,8	
VES en mm/h		99,6 ± 33,6	
PCR en mg/dL		7,3 ± 9,2	

DE: desviación estándar, RAN: recuento absoluto de neutrófilos, RAM: recuento absoluto de monocitos, VES: velocidad de eritrosedimentación, PCR: proteína C reactiva, *se excluye un paciente con recuento de 442.000 leucocitos/mm³, SD: sin dato.

TABLA 3

Microorganismos aislados en 32/143 episodios de neutropenia febril

Microorganismos	Número de aislamientos de sitios específicos			
	Sangre	Orina	Otro	Total
<i>Escherichia coli</i>	4	5		9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	1	1*	9
<i>Staphylococcus aureus</i>	4		2**	6
<i>Staphylococcus coag neg</i>	5	1		6
<i>Streptococcus spp. grupo viridans</i>	2			2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2			2
<i>Enterococcus faecalis</i>		1		1
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1			1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1			1
<i>Geotrichum spp.</i>	1			1
<i>Aspergillus flavus</i>			1***	1
Total	27	8	4	39

Aislamientos de: *lavado broncoalveolar, **uno de lesión ocular y otro de absceso perineal, *** de senos paranasales

TABLA 4

Tratamientos antimicrobianos empleados en 143 episodios de neutropenia febril

Tratamientos antimicrobianos	Frecuencia	Porcentaje	Duración del tratamiento(en días)
1 = ceftazidima+oxacilina+amikacina*	46	32,2	7
2 = meropenem+vancomicina+anfotericina*	-	-	-
3 = otros tratamientos según cultivos y antibiogramas*	-	-	-
4 = ceftriaxona*	5	3,5	5,1
5 = tratamientos 1 y 2	7	4,9	19,8
6 = tratamientos 1 y 3	9	6,3	17,1
7 = tratamientos 1 y 4	4	2,8	7
8 = tratamiento diferente al protocolo	32	22,4	8,4
9 = tratamientos 8 y 1	27	18,9	13,5
10 = combinación de anteriores esquemas	13	9	26,1

*: Tratamientos antimicrobianos establecidos en el protocolo de los Servicios Hematooncología e Infectología infantil del HSNVP para el tratamiento de los pacientes con neutropenia febril.

TABLA 5

Sensibilidad vs. Resistencia a los antibióticos de los principales gram negativos aislados

Sensibilidad a antibióticos	Microorganismos aislados								
	<i>Escherichia coli</i> n = 9			<i>Klebsiella pneumoniae</i> n = 9			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n = 2		
	R	I	S	R	I	S	R	S	
Amikacina	4		4	3		6	0	2	
Gentamicina	0		9	2		7	0	2	
Amp/Sulbactam	5	4	0	6	1	0	-	-	
Ceftazidima	3		3	9		0	1	1	
Ciprofloxacina	1		6	0		8	0	2	
Imipenem	0		9	0		7	0	2	
Meropenem	0		1	1		1	0	1	

R: resistencia; S: sensible; n: número de episodios en que se aisló el microorganismo.

Las cifras corresponden a valores absolutos. No se realizó antibiograma completo en todos los casos.

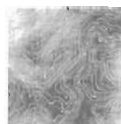


TABLA 6

Evolución de 143 episodios de neutropenia febril según respuesta al tratamiento

	Éxito n=86	Respuesta parcial n=19	Fracaso n=38	Total	p
	N/P	N/P	N/P		
Diagnóstico oncológico					NS
LLA	41/69,5	7/11,9	11/18,6	59	
LMA	10/45,5	2/9,1	10/45,5	22	
LNH	20/55,6	7/19,4	9/25	36	
Otros	15/57,6	3/11,5	8/30,7	26	
Hipotensión al ingreso	4/30,8	0	9/69,2	13	< 0.001
RAN < 100/mm ³	57/55,3	15/14,6	31/30,1	103	NS
Plaquetas < de 75.000/mm ³	54/55,7	12/12,3	31/32	97	NS
Tipo de infección					
Clínica	30/68,2	4/9,1	10/22,7	44	
Microbiológica	10/31,3	5/15,6	17/53,1	32	
FOD	46/68,7	10/14,9	11/16,4	67	0.002
Fiebre persistente durante la hospitalización	17/32,7	8/15,4	27/51,9	52	< 0.001
Tiempo de hospitalización ≥ 15 días	15/32,6	4/8,7	27/58,7	46	< 0.001
Duración de neutropenia ≥ 6 días	23/41,8	8/14,5	24/43,6	55	< 0.001
Complicaciones	4/25	0	12/75	16	< 0.001

N/P: número/porcentaje, LLA: leucemia linfocítica aguda, LMA: leucemia mieloide aguda, LNH: linfoma no Hodgkin, FOD: fiebre de origen desconocido, NS: no significativo

Evaluación de la respuesta al tratamiento. La media de días de hospitalización fue de 10,7 en los episodios con buena respuesta, mientras que fue de 23 en aquellos con fracaso en la respuesta ($p < 0.001$). La media de la duración de la neutropenia fue de 5,3 días en quienes tuvieron éxito y de 9,3 días en quienes tuvieron falla en la respuesta al tratamiento ($p < 0.001$). El valor de la PCR inicial tuvo una media de 6,9 mg/dL en los episodios con éxito en la respuesta al tratamiento y de 7,4 mg/dL en los episodios con fracaso en la respuesta, sin encontrarse diferencia significativa ($p = 0.24$). En los episodios con infección microbiológicamente documentada la tasa de fracaso fue del 53,1%, mientras que en la infección clínica y en la fiebre de origen desconocido fue de 22,7% y 16,4% respectivamente ($p = 0.001$) (Tabla 6).

En un modelo de regresión logística se compararon los 86 episodios clasificados como éxito en la respuesta al tratamiento con los 38 episodios

clasificados como fracaso, encontrando cuatro variables que demostraron ser factores independientemente asociados con el riesgo de fracaso: hipotensión inicial, RAN < 100/mm³, intervalo de la quimioterapia antes del episodio de neutropenia febril menor de 10 días y antecedente reciente de quimioterapia intensiva. Las variables asociadas con falla del tratamiento durante la hospitalización fueron: fiebre persistente, tiempo de hospitalización mayor de 15 días, duración de la neutropenia mayor de seis días y ocurrencia de complicaciones.

Variables de ingreso asociadas a la presencia de infección microbiológica. En otro modelo de regresión logística se compararon los 32 episodios con infección clasificada como de origen microbiológico, con los 44 episodios definidos como infección clínica, encontrando tres variables que demostraron ser factores independientemente asociados

con el riesgo de infección microbiológica: hipotensión, quimioterapia intensiva y RAN < 100/mm³.

Discusión

En los últimos años hay tendencia al incremento en la proporción de infecciones por grampositivos en pacientes neutropénicos, según informes de estudios en diferentes países (13). Por el contrario en este trabajo, la causa microbiológica de la fiebre se identificó en 22,4% de los episodios, predominando los gérmenes gramnegativos, los cuales se aislaron en 58,9% de los episodios, encontrándose con mayor frecuencia *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Datos similares han sido reportados por otros autores (10,14).

En este estudio sólo en dos pacientes se aislaron hongos: *Geotrichum* spp, de hemocultivos y *Aspergillus flavus*, de senos paranasales. Se administró fluconazol y/o anfotericina B por vía parenteral en 29 episodios, por fiebre persistente o recurrente en 82% de los casos. Un número creciente de hongos ha sido asociado con infecciones en pacientes con neutropenia y muchos de estos pueden tener resistencia variable a agentes antifúngicos (11). Es necesario intensificar la búsqueda e implementar técnicas de identificación de estos gérmenes para poder evaluar la sensibilidad a los diversos antimicóticos.

Santolaya y colaboradores, en Chile, encontraron 26% de infecciones virales en pacientes neutropénicos febriles (15). En otros estudios, el uso de aciclovir se ha hecho parte del modelo terapéutico empírico inicial, utilizándose hasta en 12%, mientras en 1980 se adicionaba en sólo el 1,4% de los episodios de NF (16). En este estudio se empleó el aciclovir en 22 de los 143 episodios (15,3%): en 14 por mucositis, en cuatro por fiebre persistente, en dos por lesiones sugestivas de herpes labial y en dos por respuesta parcial al tratamiento administrado. Considerando el elevado número de episodios clasificados como fiebre de origen desconocido (46,9%), se debe incrementar la detección de virus como causa de fiebre en estos casos.

El factor de maduración de granulocitos (G-CSF) acelera la recuperación del recuento de neutrófilos, pero la mayoría de estudios informan que este efecto no reduce la duración de la hospitalización en los episodios de neutropenia febril, ni tiene repercusiones en la mortalidad (17). En este estudio se utilizó G-CSF en 52,4% de los episodios, sin encontrarse asociación de su empleo con la duración de la

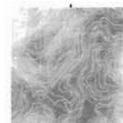
hospitalización, la respuesta al tratamiento o la ocurrencia de complicaciones.

Se encontró infección de origen clínico en 30,8% de los episodios siendo la bronconeumonía predominante (81,8%), similar a lo reportado en la literatura (10,14). La mucositis ocurrió en 28,7%, como resultado de la quimioterapia utilizada y es considerada por algunos autores como uno de los factores responsables del incremento de infecciones ocasionadas por bacterias grampositivas (11).

La neutropenia severa y persistente es uno de los factores de riesgo asociados con más alta letalidad (10). Se han considerado factores de menor éxito en respuesta al tratamiento antimicrobiano: infección microbiológicamente documentada, dos o más sitios de infección y diagnóstico de LMA (10,18). Rackoff y colaboradores han establecido como más alto riesgo de bacteriemia: RAM < 100/mm³ y temperatura al ingreso mayor de 39°C (6) y en otros estudios la infección clínicamente documentada y el RAN > 100/mm³ se han considerado como factores relacionados con menores tasas de fracaso (10). En este estudio, las variables asociadas con fracaso en la respuesta al tratamiento, fueron: hipotensión al ingreso, intervalo entre la quimioterapia y el episodio de NF menor de 10 días, antecedente reciente de quimioterapia intensiva e infección microbiológicamente documentada. Estos factores deberán ser tomados en consideración al momento de definir el riesgo y establecer el tratamiento en los pacientes con NF de cada institución, a fin de disminuir las posibilidades de una falla del tratamiento, resistencia a antibióticos por el uso indiscriminado de estos, así como los altos costos de hospitalizaciones prolongadas.

En el análisis de los nueve pacientes fallecidos se estableció que la muerte en última instancia fue atribuible en tres al mal pronóstico de las neoplasias, en tres a retraso en el inicio de antibióticos, en dos a recaída de la neoplasia asociada a complicaciones y uno a infección intrahospitalaria por *Klebsiella pneumoniae* resistente a meropenem.

Aunque *Pseudomonas aeruginosa* es infrecuentemente aislada en pacientes con cáncer y granulocitopenia en muchos centros, la alta letalidad asociada con infecciones por este microorganismo, podrían justificar la inclusión de un agente antipseudomonas en el régimen antimicrobiano empírico (8,10,13,19). Desde 1990 la ceftazidima fue incluida en diferentes regímenes empíricos con 70-80% de eficacia (10). En este estudio se encontró *Pseudomonas aeruginosa* en 5,1% del total de aislamientos con



resistencia a la ceftazidima en 50%, y se aisló *Klebsiella pneumoniae* resistente a ceftazidima en 100%, lo que sugiere que los gramnegativos aislados producen blactamasas de espectro extendido.

Aunque este estudio y en especial el análisis de los pacientes fallecidos no permite recomendar un cambio del protocolo de antibióticos utilizado, se deberán adelantar más estudios locales que lleven a validar los factores asociados con fracaso del tratamiento definidos en este estudio y principalmente los relacionados a los pacientes en riesgo de infecciones intrahospitalarias y/o multiresistencia, que permitan establecer necesidad de combinaciones de antibióticos diferentes para una subpoblación de neutropénicos dentro de esta institución desde el ingreso. Así mismo, es necesario continuar evaluando protocolos alternativos de tratamiento, dirigidos a encontrar una mejor combinación antimicrobiana, con baja toxicidad, alta eficacia y bajo costo, y que no generen mayor resistencia en el medio ni predispongan a infecciones de difícil control. ☼

Agradecimientos

Al Dr. Rafael Manotas y a la Dra María Patricia Arbeláez por sus importantes aportes en el análisis estadístico.

Introduction: the febrile neutropenia (NF) is a frequent complication of the treatment of cancer, potentially lethal. The objective of the study it was to describe the characteristics of these episodes in the location. **Materials and methods:** they were included the patients prospectively <15 years with episodes of NF assisted during 1999. They registered in preset format and they were studied with protocol of the Service. **Results:** 84 niños/143 episodes of NF were included; 41,3% of the episodes corresponded to patient with acute lymphoid leukemia, 25,2% to non Hodgkin lymphoma, 15,4% to acute myeloid leukemia and 18,1% to other tumors. In 92,3% previous chemotherapy was applied (75 % intensive), 72% had absolute recount of neutrófilos <100 and 9,5% initial hypotension. They were classified as fever of origin unknown 47,6%, infection clinically defined 31,5% and infection microbiologically defined 21%. In 30 episodes were isolated microorganisms in one or more places: for blood cultures 26, cultures of urine samples 8 and other samples 3. The most frequent were: *Escherichia coli* (9), *Klebsiella pneumoniae* (8),

Staphylococcus coagulasa negativa (6), *Staphylococcus aureus* (6), *Streptococcus* spp. viridans (2), *Pseudomonas aeruginosa* (2). In 16 episodes happened complications (11,2%), being the most frequent septic shock nine patients died during the study (6,2%). **Conclusions:** the discoveries are similar to that informed in the literature; is important improving the viral studies in the means and although this study doesn't suggest a change of the combinations of used antibiotics the investigations they should be continued to define to the entrance, the patients with risk of acquiring infections inside the hospital and bigger complications. **Key words:** Febrile neutropenia, chemotherapy, neoplasias.

Referencias

1. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Eng J Med 1993; 328(18): 1323.
2. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, Feld R, Pizzo PA, Rolston KV, Shenep JL, Young L. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Clinical Infectious Diseases 2002;34:730-51
3. Santos JI. Tratamiento empírico de fiebre y neutropenia: racionalización de los esquemas antimicrobianos en el paciente con cáncer. Bol Med Hosp Infant Mex 1989; 46 (12): 759.
4. Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, Chapman D, Heller G. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. Cancer 1996; 77(4): 791.
5. Rolston KV, Rubenstein EB, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. Infect Dis Clin North Am 1996; 10(2): 223.
6. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman SG and Breitfeld PB. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. J Clin Onco 1996; 14(3): 919.
7. Mustafa MM, Aquino VM, Pappo A, Tkaczewski I, Buchanan G.R. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. J Pediatr 1996; 128(6): 847.
8. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards PE, Feld R, Pizzo P, Rolston K, Shenep JI, Young LS. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Clin Infect Dis 1997; 25 (3): 551.
9. Petrilli AS, Bianchi A, Melaragno R, Camargo B, Kusano E, Mendoca J, Naspitz CH. Evaluación de dos esquemas antimicrobianos en episodios de fiebre y granulocitopenia en niños con cáncer. Bol Med Hosp Infant Mex 1989; 46 (12): 761.



10. **Miranda MG, Belmont L, Villasís MA, Penagos M, Bernáldez R, Solórzano F.** Empirical Antimicrobial Therapy in Pediatric Patients with neutropenia and fever. Risk factors for treatment failure. *Arch Med Res* 1998; 29(4): 331.
11. **Zinner SH.** Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer: Emphasis on Gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999; 29(9): 490-4.
12. **Jones RN.** Contemporary Antimicrobial Susceptibility Patterns of Bacterial Pathogens Commonly Associated with Febrile Patients with Neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29(9): 495-502.
13. **Kibbler CC, Prentice HG.** Pathogen "shift" in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 1999; 12: 351-354.
14. **Santolaya ME, Álvarez AM, Becker A, Cofré J, Enríquez N, Payá E, Pilorget JJ, Salgado C, Tordecilla J, Vara M, Villarroel M, Viviani T, Zubieta M.** Riesgo de infección bacteriana invasiva en niños con cáncer, fiebre y neutropenia severa: un estudio prospectivo, multicéntrico. Premio Colsubsidio de Investigación en Pediatría. IV Bienal de Pediatría 1998: 67-97.
15. **Santolaya ME, Villarroel M, Avendaño LF, and Cofré J.** Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: A Prospective Study. *Clin Infect Dis* 1997; 25(7): 92-7.
16. **Freifeld AG, Walsh T, Marshall D, Gress J, Steinberg SM, Hathorn J, Rubin M, Jarosinski P, Gill V, Young RC, and Pizzo PA.** *J Clin Oncol* 1995; 13(1): 165-176.
17. **Young SD, Feld R.** Fever associated with chemotherapy-induced neutropenia: a review of current therapeutic approaches. *Curr Opin Infect Dis* 1998; 11: 401-409.
18. **Pizzo PA and Members of the 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(3): 397-401.
19. **Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ.** The child with cancer and infection. *J Pediatr* 1991; 119(5): 679.