

Artículo original

Tratamiento secuencial parenteral-oral con antibióticos en niños con patología onco-hematológica con bajo riesgo de bacteriemia

Dres. HUGO PAGANINI*, TERESA RODRIGUEZ-BRIESHCHE*, PEDRO ZUBIZARRETA#, ANTONIO LAELLA, CLAUDIA SARKIS*, VERONICA FIRPO*, MONICA DE MARTINO*, LIDIA CASIMIR***, CRISTINA FERNANDEZ**, ARIEL ARMADA**, ESTHER CACERES** y ROBERTO DEBBAG***

RESUMEN

Introducción. Para el tratamiento secuencial parenteral-oral con ceftriaxona y amikacina seguido de cefixima en niños con neutropenia y fiebre de causa hemato-oncológica, se realizó un estudio prospectivo entre los meses de mayo de 1997 y noviembre de 1999.

Métodos. Durante dicho período fueron incluidos 101 episodios de neutropenia (neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ o recuento entre 500 y $1.000/\text{mm}^3$ y caída $> 25\%$ en la última semana) y fiebre (un pico febril $> 38,5^\circ\text{C}$ o dos $> 38,1^\circ\text{C}$) en niños con enfermedad hemato-oncológica de bajo riesgo. Se definió al paciente de bajo riesgo como aquél que no presentaba signos severos de comorbilidad asociados (sangrados incoercibles, trastornos metabólicos refractarios al tratamiento, insuficiencia renal, hepática o respiratoria), mala condición clínica, predicción de padecer neutropenia más de 10 días ni celulitis (de boca, periné, sobre el catéter), enteritis o mucositis severas. Todos los pacientes recibieron ceftriaxona (100 mg/kg/día, EV cada 24 horas) junto a amikacina (15 mg/kg/día, EV cada 24 horas) durante 3 días, seguido de cefixima (8 mg/kg/día, VO cada 24 horas) por 4 días más.

Resultados. La mediana de edad de los niños fue 65 meses (rango, 9-220). El 53% tuvo leucemia como enfermedad de base. El 90% de los niños tenía un recuento de neutrófilos menor a $500/\text{mm}^3$ al ingreso. La mediana de duración de la fiebre fue 1,2 días (rango: 1-5) y de 3 días (rango: 1-9) para la neutropenia. El 67% tuvo fiebre de origen desconocido. El foco clínico más frecuentemente hallado fue el respiratorio superior. Sólo en 2 pacientes fracasó el tratamiento instituido (1,9%). Ninguno falleció.

Conclusiones. Los niños con neutropenia y fiebre de causa hemato-oncológica individualizados correctamente como de bajo riesgo pueden recibir inicialmente ceftriaxona y amikacina durante 3 días y luego completar el tratamiento con 4 días más de cefixima por vía oral con buena eficacia y seguridad.

Palabras clave: neutropenia y fiebre, niños, cefixima, tratamiento oral.

SUMMARY

Introduction. Hospitalization and intravenous broad-spectrum antibiotics are the standard of care for febrile neutropenic patients with cancer. However, not all cases of fever and neutropenia are clinically equivalent. Long-term treatment with intravenous antibiotics may be unnecessary for lower-risk episodes, and a simplified sequential parenteral-oral therapy may be adequate in these cases.

Objective. To evaluate the efficacy of intravenous ceftriaxone plus amikacin during 72 hs followed by oral cefixime in low-risk children with febrile ($>38^\circ\text{C}$) neutropenia (neutrophils $< 500 \text{ mm}^3$) with malignant diseases.

Methods. The lower-risk group was defined by absence of severe co-morbidity factors, presence of compliant parents, good clinical condition, negative blood cultures, control of local infection, and prediction of neutropenia less than 10 days. At onset, patients received ceftriaxone (100 mg/kg/day, i.v.), every 24 hs plus amikacin (15 mg/kg/day, i.v.) every 24 hs during 3 days, followed by cefixime (8 mg/kg/day, p.o.) every 24 hs during 4 additional days.

Results. One hundred and one episodes of lower risk febrile neutropenia in children under chemotherapy were enrolled in this trial. Most of the patients (53%) suffered from leukemia. Sixty eight (67%) children displayed fever of unknown origin. The median duration of fever was 1.2 days (range: 1 to 5), and the median duration of neutropenia was 3 days (range: 1 to 9). The more frequent clinical foci encountered were upper respiratory tract infections. Only two children failed to treatment (1,9%). None child died.

Conclusions. In lower-risk febrile neutropenic children with anti-cancer therapy, oral cefixime for 4 days after 72 hs of intravenous ceftriaxone plus amikacin was safe and effective.

Key words: fever and neutropenia, child, cefixime, oral treatment.

Arch. argent. pediatr 2000; 98(5): 291

* Servicio de Control Epidemiológico e Infectología.

** Servicio de Clínica.

*** Servicio de Microbiología.

Servicio de Hemato-oncología.

Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires. Argentina.

Correspondencia: Dr. Hugo Paganini. Combate de los Pozos 1881. (1245) Ciudad de Buenos Aires.

INTRODUCCION

La presencia de fiebre de causa hemato-oncológica en un paciente neutropénico es una urgencia infectológica que requiere de la rápida instauración de tratamiento antibiótico de amplio espectro.¹

Recientemente se ha demostrado que los pacientes neutropénicos febriles representan un gru-

po heterogéneo de enfermos, que tienen diferente riesgo de padecer infecciones.² Los factores de bajo riesgo de bacteriemia y mortalidad incluyen: rápida recuperación de la función de la médula ósea, la ausencia de factores de comorbilidad (por ejemplo: sangrado incoercible, trastornos metabólicos refractarios al tratamiento, compromiso del sistema nervioso central, hipertensión arterial y distrés respiratorio), buen estado general del paciente, foco clínico de infección controlado, hemocultivos negativos y defervescencia de la fiebre.¹⁻⁵ Esta categorización clínica de los pacientes neutropénicos febriles es de mucha utilidad y de eficacia comprobada.²

Aunque no se discute el tratamiento inicial de estos pacientes,² permanece aún en debate cuál es su duración exacta y la oportunidad de la rotación del mismo a la vía oral.⁶ En pacientes con buen "cumplimiento", la utilización de fluoroquinolonas (por ejemplo: ciprofloxacina y ofloxacina) solas o en combinación con amoxicilina-ácido clavulánico y la cefixima sola o en combinación con clindamicina, han demostrado ser de utilidad.⁷⁻²¹ Los estudios controlados con este tipo de tratamiento en niños no abundan en la literatura internacional, aunque son cada vez más frecuentes.^{12,15,16,21}

Sobre la base de lo anteriormente expuesto, realizamos un estudio prospectivo para evaluar la eficacia del uso secuencial parenteral-oral de ceftriaxona y amikacina seguido de cefixima por vía oral en niños con neutropenia y fiebre de causa hemato-oncológica y de bajo riesgo.

MATERIAL Y METODOS

Entre los meses de mayo de 1997 y noviembre de 1998 fue realizado un estudio prospectivo y controlado para evaluar el uso del tratamiento secuencial parenteral-oral con ceftriaxona y amikacina seguido de cefixima en niños con neutropenia y fiebre de causa hemato-oncológica de bajo riesgo.

Criterios de inclusión

Fueron incluidos todos los niños que tenían:

1. una enfermedad hemato-oncológica y que se encontraran bajo tratamiento quimioterápico,
2. neutropenia (< de 500 neutrófilos/mm³ en sangre periférica o un recuento entre 500 y 1.000/mm³ con caída brusca de más del 50% en la última semana),
3. un pico febril mayor a 38,5°C o dos mayores de 38,1°C en un lapso de 12 a 24 horas tomada en la zona axilar y

4. buena tolerancia oral.

Criterios de exclusión

1. Al ingreso:

- a) presencia de signos severos de comorbilidad; por ejemplo: sangrado incoercible, hipoglucemia, hipocalcemia o hipokalemia refractarios al tratamiento, hipotensión arterial, alteración de la conciencia, insuficiencia renal (estimada por un filtrado glomerular < 50% del normal de acuerdo a la edad), insuficiencia hepática,
- b) distrés respiratorio,
- c) mala condición clínica,
- d) celulitis facial, perineal o asociada al catéter y enteritis o mucositis severas,
- e) foco infeccioso no controlado,
- f) predicción de un período de neutropenia mayor a 10 días,
- g) mal medio socio-económico (vivienda alejada del hospital, bajo nivel de alarma familiar, imposibilidad de comunicación rápida, falta de adherencia al tratamiento),
- h) infección por un microorganismo resistente a ceftriaxona o a cefixima,
- i) alergia conocida a alguno de los antibióticos a utilizar,
- j) trasplantados de médula ósea.

2. A las 72 horas:

- presencia de hemocultivos positivos.

Exámenes al ingreso

A todos los niños incluidos en el estudio se les extrajeron dos hemocultivos de sangre periférica (hemocultivos diferenciales si tenían catéteres). Se tomó cultivo de cualquier zona sospechosa de infección (por ejemplo: coprocultivo, exudado de fauces, punción de la piel y partes blandas), se solicitó una radiografía de tórax y un urocultivo. Se solicitó hemograma cada 48 horas hasta que el paciente tuviera más de 500 neutrófilos/mm³.

Tratamiento instituido

Todos los niños incluidos en el estudio recibieron al ingreso ceftriaxona (100 mg/kg/día, endovenosa, cada 24 horas) y amikacina (15 mg/kg/día, endovenosa, cada 24 horas) durante 3 días. Posteriormente, en aquellos que tenían criterios de bajo riesgo, se continuó el tratamiento con cefixima (8 mg/kg/día, en forma oral, cada 24 horas) durante 4 días más. Si el niño recibía profilaxis con trimetoprima y sulfametoxazol o acyclovir, la misma no fue suspendida. La indicación de

factores estimulantes de colonias fue admitida y sujeta a la decisión del oncólogo responsable del tratamiento de base del paciente.

Todos los niños permanecieron internados durante 72 horas. Luego fueron dados de alta y controlados en forma diaria y ambulatoria hasta terminar el tratamiento.

Se consideró éxito terapéutico a aquel paciente que resolvía su episodio de neutropenia y fiebre y no era hospitalizado en los 7 días posteriores a la finalización del tratamiento antibiótico por neutropenia y fiebre.

El estudio fue realizado siguiendo las guías de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por la Dirección de Investigaciones y la Dirección del Hospital. Todos los pacientes fueron ingresados previo consentimiento escrito de sus padres.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos fue utilizado el programa de computación Epi-Info versión 6.04 (Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, EE.UU.). Los datos numéricos se presentan como media aritmética.

RESULTADOS

Durante el período de estudio fueron admitidos 329 pacientes que presentaron 458 episodios de neutropenia y fiebre. De ellos, 101 episodios en 91

pacientes fueron incluidos en el estudio.

En la *Tabla 1* se pueden observar las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos. Hubo predominio de niños con leucemia (53%). El 68% (69) tuvo un catéter central y el 36% (37) recibió factores estimulantes de colonias. El 90% de los episodios tuvo un recuento de neutrófilos menor a $500/\text{mm}^3$ al ingreso y en el 46% de ellos era menor de $100/\text{mm}^3$. La mediana de duración de la neutropenia fue de 3 días (rango: 1-9). El 50% (51) de los niños permaneció neutropénico al alta. La mediana de duración de la fiebre fue de 1,2 días (rango: 1-5). Fue diagnosticada fiebre de origen desconocido en el 67% (68) de los episodios y se pudo comprobar infección clínicamente documentada en el 33% (33) de ellos. La mayor parte de los focos clínicos diagnosticados fueron infecciones del tracto respiratorio superior (85%) (*Tabla 2*).

El 98% de los episodios tuvo una evolución favorable. Hubo 2 episodios que fracasaron (1,9%). Uno de ellos fue un niño portador de una leucemia linfoblástica en etapa de inducción que debió ser readmitido dentro de la semana de finalizado el tratamiento por una candidemia asociada a catéter. El otro era un portador de un síndrome de Down y de una leucemia mieloide aguda de reciente diagnóstico con la médula ósea libre de enfermedad. Ambos pacientes habían sido dados de alta

TABLA 1

Características demográficas, clínicas y de evolución de 101 episodios de neutropenia y fiebre con bajo riesgo de bacteriemia

Característica	Frecuencia	Porcentaje
Episodios tratados	101	
Pacientes	91	
<i>Edad (meses)</i>		
Mediana	65	
Rango	(9-220)	
Sexo masculino	60	59
<i>Enfermedad de base</i>		
• Leucemias	53	53
• Linfomas	6	6
• Tumores sólidos	42	41
<i>Recuento de neutrófilos al ingreso</i>		
0-100/ mm^3	47	46
101-500/ mm^3	44	44
500-1.000/ mm^3	10	10
Factor estimulante de colonias	37	36
Catéter endovascular	69	68

TABLA 2

Curso clínico de 101 episodios de fiebre y neutropenia en 91 niños categorizados como de bajo riesgo de bacteriemia

Característica	Valor
Número de episodios	101
Mediana de duración de la fiebre (rango), en días	1,2 (1-5)
Mediana de duración de la neutropenia (rango), en días	3 (1-9)
Pacientes con neutropenia al alta, n (%)	51 (50)
Fiebre de origen desconocido, n (%)	68 (67)
Foco clínico de infección, n (%)	33 (33)
Respiratorio alto, n (%)	28 (85)
• Faringitis	12
• Rinitis	8
• Otitis media aguda	4
• Sinusitis aguda	4
Gastrointestinal, n (%)	1 (3)
Piel y partes blandas, n (%)	3 (9)
Respiratorio bajo, n (%)	1 (3)
Éxito terapéutico, n (%)	99 (98)
Fallos, n (%)	2 (2)
Admitidos a terapia intensiva, n (%)	0
Fallecidos, n (%)	0

neutropénicos. Los dos tuvieron buena evolución clínica. Ninguno presentó efectos adversos relacionados con el uso de antibióticos.

DISCUSION

El tratamiento empírico de amplio espectro y administrado precozmente en los niños con neutropenia y fiebre de causa hemato-oncológica es de importancia fundamental. Este tratamiento ha sido ampliamente evaluado en la literatura internacional.²¹ Sin embargo, la duración de la terapia no ha sido correctamente definida.^{2,6,21} La duración promedio de los tratamientos endovenosos propuestos oscila entre 3 y 7 días.^{2,4,21}

La combinación de un antibiótico betalactámico y un aminoglucósido es la más corrientemente utilizada.⁴ La ceftriaxona en combinación con amikacina es un tratamiento seguro y eficaz para utilizar en forma empírica en estos niños. Paganini y colaboradores²² estudiaron una serie de 239 episodios de neutropenia y fiebre y bajo riesgo de bacteriemia tratados con ceftriaxona y amikacina con muy buenos resultados clínicos.

En pacientes correctamente seleccionados como de bajo riesgo, existe la posibilidad de realizar un tratamiento por vía oral desde el inicio o bien para continuar el mismo.¹¹⁻¹⁶ Las experiencias fueron fundamentalmente realizadas en adultos. Los estudios en niños son escasos.^{12,15,16} Los antibióticos utilizados con mayor frecuencia son ciprofloxacina u ofloxacina solas o en combinación con amoxicilina y ácido clavulánico y cefixima sola o en combinación con clindamicina.⁷⁻¹⁶ La distribución de la enfermedad de base de los pacientes, la duración de la fiebre y de la neutropenia y la frecuencia de los focos clínicos de infección hallados en nuestro estudio fueron semejantes a la mayoría de las series publicadas internacionalmente.^{15,16}

En el grupo de pacientes tratados en forma secuencial, pudimos observar que la tasa de éxito terapéutico (98%) fue muy buena en comparación con los estudios informados, que muestran una tasa de fracaso terapéutico que oscila entre el 3 y el 8% con tratamientos convencionales.⁷⁻²¹ Además, demostró ser un tratamiento con escasos fallos terapéuticos, ya que solamente se observaron 2. Uno de los pacientes presentaba una leucemia linfoblástica en etapa de inducción y el otro una leucemia mieloblástica aguda de reciente diagnóstico en un niño con síndrome de Down. En el primer paciente, el compromiso de la médula ósea por la enfermedad de base motivó que la recuperación de la neutropenia fuera más lenta y

en el segundo, se pudo observar que el paciente tenía un síndrome de Down. Estos niños tendrían una deficiencia enzimática, que bajo la acción de las drogas utilizadas para el tratamiento de su enfermedad hemato-oncológica, produciría una neutropenia más prolongada a pesar de tener la médula ósea libre de enfermedad.²³

Como conclusión, los pacientes hemato-oncológicos con neutropenia y fiebre inducida por la quimioterapia, individualizados correctamente como de bajo riesgo, pueden recibir inicialmente un curso de tratamiento parenteral con ceftriaxona y amikacina durante 3 días y posteriormente completar el mismo con cefixima durante 4 días. Es necesario realizar estudios clínicos comparativos para evaluar la eficacia y seguridad de este tipo de tratamiento. ■

BIBLIOGRAFIA

- Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, et al. Fever in pediatric and young patients with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982; 61: 153-165.
- Buchanan GR. Approach to treatment of febrile cancer patients with low-risk neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 937-960.
- Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic patients. *Am J Med* 1986; 81 (Suppl 1 A): 11-26.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161: 381-396.
- Paganini H, Bologna R, Debbag R et al. Fever and neutropenia in children with cancer in one Pediatric hospital in Argentina. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15: 1-9.
- Pizzo PA., Robichaud KJ, Gill FA, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979; 67: 194-200.
- Mullen CA, Buchanan GR. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patients. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1988-2004.
- Griffin RC, Buchanan GR. Hematological predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: implications for discontinuation of antibiotics and early hospital discharge. *J Pediatr* 1992; 121: 28-33
- Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of cancer patients with fever and neutropenia: clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2561-2568.
- Nachman JB, Honig. Fever and neutropenia in children with neoplastic disease: Analysis of 158 episodes. *Cancer* 1990; 45: 407-412.
- Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for lower-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:305-311.
- Mustafa MM, Aquino V, Pappo A, et al. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer and low risk of bacteremia. *J Pediatr* 1996; 128: 847-849.
- Kern W, Cometta A, de Bock R, et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy.

- N Engl J Med 1999; 341:312-318.
14. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever. *Cancer* 1999; 85: 213-219.
 15. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts W, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia and low-risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999; 86: 126-134.
 16. Klaasen RJ, Allen V, Doyle JJ. Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in low-risk paediatric oncology patients with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21:334.
 17. Malik A, Shinkai T, Sojima Y, et al. Feasibility of outpatient management of fever. A randomized prospective study of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98: 224-231.
 18. Malik A, Aziz Z, Khan WA. A randomized trial to evaluate the role of ofloxacin in the outpatient management of neutropenic febrile patients. *Ann Oncol* 1992; 3(suppl 5): 179-184.
 19. Malik A, Abbas Z, Karim M. Randomized comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992; 339: 1092-1096.
 20. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L et al. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol* 1991; 2: 485-487.
 21. Shenep JL, Flynn PM, Hetherington SV, et al. Continued intravenous antibiotic therapy versus early switch to oral cefixime in neutropenic children with cancer and unexplained fever: a preliminary report (abstract). Abstracts of the 32nd Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (Orlando, FL) 1994, 36.
 22. Paganini H, Gomez S, Sarkis C, y col. Eficacia clínica de ceftriaxona más amikacina en el tratamiento empírico de niños neutropénicos febriles de bajo riesgo de mortalidad. *Medicina Infantil* 1998; 5: 244-248.
 23. Zubizarreta P, Felice MS, Alfaro E, et al. Acute myelogenous leukemia in Down's syndrome. Report of a single pediatric institution using a BFM treatment strategy. *Leuk Res* 1998, 22: 465-472.