

Artículo original

Tratamiento ambulatorio secuencial parenteral-oral de niños con neutropenia y fiebre de bajo riesgo de mortalidad[#]

Dres. Hugo R. Paganini*, Sandra Gómez*, Silvina Ruvinski*, Pedro Zubizarreta**, Lidia Fraquelli***, Antonio Latella***, Verónica Firpo*, Lidia Casimir^o y Roberto Debbag*

Resumen

Introducción. Aunque no se discute el tratamiento empírico parenteral de los pacientes con neutropenia y fiebre, continúa aún en debate la oportunidad de su rotación a la vía oral y la modalidad de atención de estos pacientes.

Objetivo. Evaluar la eficacia del tratamiento ambulatorio parenteral-oral de niños con neutropenia y fiebre de causa hemato-oncológica y bajo riesgo de mortalidad.

Población y métodos. Entre el 1/8/2000 y el 1/8/2001, se incluyeron todos los niños con un recuento de neutrófilos $<500/\text{mm}^3$, fiebre mayor a 38°C y bajo riesgo de mortalidad. El bajo riesgo se definió como: expectativa de neutropenia menor a 7 días, buen estado general, sin signos asociados de comorbilidad, sin celulitis del catéter, perineal o de cara, sin mucositis grave, gingivitis necrotizante o enteritis y sin bacteriemia. Todos los niños recibieron ceftriaxona (100 mg/kg/día, 1 dosis) y amikacina (15 mg/kg/día cada 24 horas) y luego continuaron el tratamiento con ciprofloxacina (20 mg/kg/día, cada 12 horas) hasta permanecer 24 horas afebriles. Todo el tratamiento se realizó en forma ambulatoria.

Resultados. Se enrolaron 90 pacientes con 127 episodios de neutropenia y fiebre. La mediana de edad de los niños fue de 74,5 (rango: 7 a 215) meses. El 49% de los niños tenía leucemias. El 28% (36) recibió factores estimulantes de colonias y el 45% (57) tenía un catéter implantable. El 38% (49) de los niños tuvo menos de 100 neutrófilos/ mm^3 al ingreso. La mediana de duración de la neutropenia fue de $4,5 \pm 2$ y de la fiebre, $1,8 \pm 1,7$ días. El 67% (85) tuvo un foco clínico de infección; el más frecuente fue la infección respiratoria alta. El 8% (10) de los niños requirió algún cambio en el tratamiento empírico. Se registraron 5 fallos (4%) terapéuticos. Todos los niños con fallos fueron hospitalizados, ninguno requirió internación en terapia intensiva y ninguno falleció. La mediana de tratamiento fue de $4,9 \pm 2,8$ días.

Conclusión. El tratamiento ambulatorio secuencial parenteral-oral con un día de ceftriaxona y amikacina seguido de ciprofloxacina mostró ser seguro para tratar a los niños con neutropenia y fiebre de causa hemato-oncológica y bajo riesgo de mortalidad.

Palabras clave: neutropenia y fiebre, tratamiento ambulatorio, bajo riesgo.

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 ambulatory sequential parenteral-oral therapy may be adequate in these cases.

Objective. To evaluate the efficacy of outpatient intravenous ceftriaxone for 24 hours followed by oral ciprofloxacin in children with malignant diseases and lower risk, febrile ($>38^\circ\text{C}$) and with neutropenia (neutrophils $<500/\text{mm}^3$).

Population & methods. The lower-risk group was defined by absence of severe co-morbidity factors, presence of compliant parents, no second malignancies or disease relapse, good clinical condition, negative blood cultures, control of local infection, and predicted neutropenia during less than 7 days. Failure was defined as the need of hospitalization.

Results. Between August 2000 and August 2001, one hundred and twenty-seven febrile neutropenia episodes in children with cancer under chemotherapy were enrolled in this trial. The median age of children was 74.5 months. Most of the patients (49%) suffered from leukemias. Twenty-nine (85%) children had clinical foci. Upper respiratory infections were the most frequent encountered. Only five (4%) therapy failure were detected. None children died. All patients were successfully treated outside of intensive care units and without any significant adverse event.

Conclusions. In lower-risk febrile neutropenic children with anti-cancer therapy, ambulatory oral ciprofloxacin after 24 hours of intravenous ceftriaxone and amikacin was safe and efficacious.

Key words: fever and neutropenia, ambulatory treatment, low risk.

INTRODUCCIÓN

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

Recientemente, se ha demostrado que los pacientes neutropénicos febriles re-

Aclaración de intereses:

No existió intervención de la industria farmacéutica para la realización de este estudio.

* Control Epidemiológico e Infectología.

**Hemato-oncología.

***Hospital de Día Oncológico.

^o Microbiología.

Hospital Nacional

de Pediatría

"Prof. Dr. Juan P.

Garrahan".

Ciudad de

Buenos Aires.

Correspondencia:

Dr. Hugo R. Paganini.

Mariano Moreno 2080.

(1636) Olivos.

Buenos Aires.

hpaganini@intramed.net.ar

presentan un grupo heterogéneo de enfermos, que tienen diferente riesgo de padecer infecciones.² Los pacientes que presentan rápida recuperación de la función de la médula ósea, ausencia de factores de comorbilidad (como sangrado incoercible, trastornos metabólicos refractarios al tratamiento, compromiso del sistema nervioso central, hipertensión arterial y dificultad respiratoria), buen estado general, foco clínico de infección controlado, hemocultivos negativos y defervescencia de la fiebre se consideran de bajo riesgo.²⁻⁶ Los pacientes que no se encuadran en esta definición se denominan de alto riesgo. Esta categorización clínica de los pacientes neutropénicos febriles es de mucha utilidad y de eficacia comprobada.^{6,7}

Aunque no se discute el tratamiento inicial de estos pacientes, aún se debate cuál es la duración exacta del tratamiento y la oportunidad de su rotación a la vía oral. En pacientes con buena adherencia al tratamiento, la utilización de fluoroquinolonas (como 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.⁸⁻¹⁶ La utilización de estos antibióticos facilita la aplicación de nuevas modalidades terapéuticas, como, por ejemplo, el tratamiento ambulatorio.

Diferentes publicaciones sobre pacientes adultos tratados en forma ambulatoria avalan su uso, pero existen pocos estudios realizados en niños donde se haya utilizado exclusivamente el tratamiento ambulatorio.^{12,17-20}

En base a lo anteriormente expuesto realizamos un estudio prospectivo para evaluar la eficacia del tratamiento ambulatorio secuencial parenteral-oral de ceftriaxona seguido de ciprofloxacina por vía oral en niños con neutropenia y fiebre (NF) de causa hemato-oncológica y de bajo riesgo (BR).

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Entre el 1 de agosto de 2000 y el 1 de agosto de 2001 se realizó un estudio prospectivo no controlado, para evaluar el tratamiento secuencial parenteral-oral con ceftriaxona seguido de ciprofloxacina en niños de BR con NF de causa hemato-oncológica.

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los niños que tenían:

1. una enfermedad hemato-oncológica y que se encontraran en tratamiento quimioterápico;
2. neutropenia (<500 neutrófilos/mm³ en sangre periférica o un recuento entre 500 y 1.000/mm³, con una caída brusca del recuento entre 25 y 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 horas tomada en la zona axilar y
4. buena tolerancia oral.

Criterios de exclusión

1. Al ingreso:
 - a) presencia de signos graves de comorbilidad, (por ejemplo: sangrado incoercible, hipoglucemia, hipocalcemia o hipocaliemia refractarios al tratamiento, hipotensión arterial, alteración de la conciencia, insuficiencia renal (estimada por un filtrado glomerular $<50\%$ al normal de acuerdo con la edad), insuficiencia hepática;
 - b) dificultad respiratoria;
 - c) mala condición clínica;
 - d) celulitis facial, perineal o asociada al catéter y enteritis o mucositis graves;
 - e) foco infeccioso no controlado;
 - f) predicción de un período de neutropenia mayor a 7 días;
 - g) medio socioeconómico desfavorable (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 la ceftriaxona o a la ciprofloxacina;
 - 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

Se extrajeron dos hemocultivos a todos los niños incluidos en el estudio (hemocultivos diferenciales si tenía catéter). Se tomó

cultivo de cualquier zona sospechosa de infección (por ejemplo: coprocultivo, exudado de fauces, punción de piel y partes blandas); se solicitó una radiografía de tórax y un urocultivo y un 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, por vía endovenosa, en una sola dosis) y amikacina (15 mg/kg/día, en una sola dosis). Posteriormente en aquellos que continuaban con criterios de BR, se continuó el tratamiento con ciprofloxacina (20 mg/kg/día, en forma oral, cada 12 horas) hasta que el paciente se encontrara afebril durante 24 horas y con un recuento de polimorfonucleares (PMN) mayor a 100/mm³. La profilaxis con trimetoprima y sulfametoxazol o aciclovir no se suspendió en los pacientes que la recibían. La indicación de factores estimulantes de colonias estaba sujeta a la decisión del oncólogo responsable del tratamiento de base del paciente. Todos los niños se trataron en forma ambulatoria y se controlaron a diario en un sector de Hospital de Día de nuestra institución.

Se consideró éxito terapéutico al paciente que resolvía su episodio de NF y no era hospitalizado por fiebre en los 7 días subsiguientes a la finalización del episodio que motivó el ingreso al estudio.

TABLA 1. Características demográficas de 90 niños con neutropenia y fiebre con bajo riesgo de mortalidad

Característica	Número	Porcentaje
Episodios tratados	127	
Pacientes	90	
Edad (meses)		
Mediana	74,5	
Rango	(7-215)	
Sexo masculino	64	50
Enfermedad de base		
Leucemias	62	49
Linfomas	8	6
Tumores sólidos	57	45
Recuento de neutrófilos al ingreso		
0-100/mm ³	49	38
101-500/mm ³	60	47
501-1000/mm ³	18	15
Factor estimulante de colonias	36	28
Catéter endovascular	57	45

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

Análisis estadístico

Para el registro de los datos se utilizó el programa de computación Epi-Info versión 6.04 (Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA). Los datos numéricos se presentan como medianas y rangos.

RESULTADOS

Se admitieron 310 pacientes que presentaron 390 episodios de neutropenia y fiebre durante el período de estudio. De ellos, se incluyeron 127 episodios en 90 pacientes de BR. En la *Tabla 1* se pueden observar las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos. Hubo predominio de episodios de NF con leucemia (49%). En el 45% de los episodios los pacientes tenían un catéter central y el 28% había recibido factores estimulantes de colonias. En el 38% de los episodios se encontró un recuento de neutrófilos menor de 100/mm³ al ingreso.

La mediana de duración de la neutropenia fue de 4,5 ± 2 días (rango: 1-8). La mediana de duración de la fiebre fue de

TABLA 2. Curso clínico de 127 episodios de neutropenia y fiebre en 90 niños categorizados como de bajo riesgo de mortalidad

Característica	Valor
Número de episodios	127
Mediana de duración de la fiebre (rango), en días	1,8 (1-10)
Mediana de duración de la neutropenia (rango), en días	4,5 (1-8)
Fiebre de origen desconocido, n (%)	42 (33)
Foco clínico de infección, n (%)	85 (67)
Foco respiratorio alto, n (%)	68 (80)
Faringitis	6
Rinitis	47
Otitis media aguda	11
Sinusitis aguda	4
Foco gastrointestinal, n (%)	2 (2)
Piel y partes blandas, n (%)	6 (7)
Foco respiratorio bajo, n (%)	10 (11)
Éxito terapéutico, n (%)	122 (96)

1,8 ± 1,7 días (rango: 1-10). En el 33% (n= 42) de los episodios se diagnosticó fiebre de origen desconocido y se pudo comprobar infección clínicamente documentada en el 67% (n= 85) de los episodios. La mayor parte de los focos clínicos diagnosticados eran infecciones del tracto respiratorio superior (Tabla 2).

En tres episodios se diagnosticó infección por *Mycoplasma pneumoniae*. En cuatro niños pudo detectarse infección oral por herpes simplex tipo 1 y en dos se aisló virus sincicial respiratorio de secreciones respiratorias. Un niño tuvo infección urinaria causada por *Enterococcus sp.* sensible a la penicilina.

La mediana de duración del tratamiento antibiótico de los episodios fue de 4,9 ± 2,8 días. Diez episodios (8%) requirieron agregados o cambios en el tratamiento empírico.

El 96% de los episodios tuvo una evolución favorable. Cinco episodios fracasaron (4%). Tres pacientes se internaron por neumonitis e hipoxia. Un niño no toleró el tratamiento por vía oral y requirió la administración de antibióticos por vía endovenosa. El último paciente tuvo una recaída del episodio de NF. Todos los niños tuvieron buena evolución clínica. Ningún paciente requirió hospitalización en unidades de cuidados intensivos (UCI) y ninguno falleció.

CONCLUSIÓN

El tratamiento secuencial parenteral-oral con ceftriaxona y amikacina durante 24 horas, seguido por ciprofloxacina fue seguro y efectivo en el grupo de pacientes evaluado.

DISCUSIÓN

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.¹ Sin embargo, la duración de la terapia no ha sido correctamente definida. La duración promedio de los tratamientos endovenosos propuestos oscila entre 3 y 7 días.^{1,2}

En pacientes correctamente selecciona-

dos como de bajo riesgo existe la posibilidad de realizar un tratamiento oral desde el inicio o bien de continuarlo por esta vía.^{8,9} Las experiencias se realizaron fundamentalmente en adultos. Los estudios en niños son escasos.^{10,14} Los antibióticos utilizados con mayor frecuencia fueron ciprofloxacina u ofloxacina solas o en combinación con amoxicilina y ácido clavulánico y la cefixima sola o con clindamicina.^{1,2, 8-12} En nuestro grupo de trabajo, previamente pudimos demostrar que el tratamiento secuencial parenteral-oral con ceftriaxona y amikacina seguido de cefixima o de ciprofloxacina fue seguro y eficaz para tratar a niños con NF y BR de mortalidad. Todos los niños permanecieron internados durante 72 horas en ambos estudios realizados.^{10,21}

La ciprofloxacina es uno de los antibióticos más utilizados en este tipo de tratamiento. Este fármaco pertenece a las fluoroquinolonas, un grupo de antibióticos derivados del ácido nalidixico, utilizados ampliamente para el tratamiento de las infecciones urinarias.¹³ De estos antibióticos derivaron las quinolonas fluoradas (norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina y recientemente, gatifloxacina y moxifloxacina). Son antibióticos de espectro dirigido a bacilos gramnegativos, incluida *P. aeruginosa*, y con acción variable sobre cocos grampositivos de acuerdo con el tipo de quinolona considerada. En un comienzo no se utilizaban en pacientes pediátricos, debido a que en ratones lactantes producían alteración del cartílago de crecimiento y detención del desarrollo de los animales estudiados.¹⁶ Posteriormente se pudo comprobar que este efecto era dependiente de la especie, con diferente toxicidad para los ratones que para los perros, conejos y monos. Este fenómeno, además, dependía de la dosis, con mayor toxicidad en dosis 10 veces mayores a las terapéuticas. También dependía de la quinolona utilizada, con mayor toxicidad para norfloxacina. Además, es importante la duración del tratamiento: la toxicidad es mayor cuanto más prolongada es la utilización.^{13,16} Al momento no hay publicaciones que demuestren la afectación en forma irreversible del cartílago del crecimiento en seres humanos, después de más de 15 años de uso intensivo.¹³⁻¹⁶ En la

actualidad existe amplia experiencia con el uso de estos antibióticos en pediatría en diversas patologías, como la enfermedad fibroquística, las infecciones graves por bacilos gramnegativos multirresistentes, infecciones urinarias y recientemente, en niños con neutropenia y fiebre.¹⁴ Los resultados han sido satisfactorios y sin toxicidad asociada al antibiótico. Malik y colaboradores¹¹ fueron los primeros en utilizar fluoroquinolonas en el tratamiento de pacientes con NF. Utilizaron ofloxacina en adultos con NF; en un grupo numeroso de pacientes tratados obtuvieron buenos resultados, con fracasos menores al 10%. Posteriormente se informaron nuevas experiencias con el uso de fluoroquinolonas en este tipo de pacientes.⁹

Las características de los niños con NF incluidos en nuestro estudio concuerdan con lo publicado a nivel internacional.¹⁻² La frecuencia de cambios en el tratamiento empírico fue menor a la comunicada por otros autores cuando trataron con ciprofloxacina a niños de BR con NF.^{14,20}

En el grupo de pacientes tratados en forma secuencial, pudimos observar que la tasa de éxito terapéutico (96%) fue muy buena en comparación con los estudios informados, que muestran una tasa de fracaso que oscila entre el 3 y el 8% con tratamientos convencionales.^{1,2,20} Además, demostró ser un tratamiento con escasos fallos terapéuticos, ya que solamente se observaron 5. Es de resaltar que entre los pacientes que tuvieron fracaso terapéutico y se trataron en forma adecuada luego de la internación en el hospital, ninguno tuvo que ser admitido en UCI y ninguno falleció. La infección respiratoria baja fue una de las causas más frecuentes de fracaso terapéutico. Los niños se internaron por dificultad respiratoria y la necesidad de tratamiento de sostén.

El tratamiento ambulatorio de los pacientes con NF categorizados como de BR es una modalidad cada vez más utilizada en los centros de atención de pacientes con cáncer más reconocidos del mundo.¹⁷⁻²⁰ Este tipo de tratamiento permite mejorar la calidad de vida del paciente, evita el hospitalismo y ahorra costos en salud. Ninguno de los niños ingresados en nuestro estudio fue internado en el hospital; todos los

pacientes se manejaron completamente en forma ambulatoria con muy buena tasa de éxito y las complicaciones registradas se solucionaron sin internar al niño en unidades de cuidados intensivos. Ningún paciente falleció. Esto permite afirmar que el perfil de riesgo utilizado y el tratamiento ambulatorio secuencial administrado fueron seguros y eficaces para este grupo de pacientes.

Remarcamos que este tipo de tratamiento ambulatorio secuencial podría realizarse en instituciones donde exista un grupo de profesionales familiarizados con el manejo de niños con enfermedades hemato-oncológicas y una infraestructura capaz de contener a estos pacientes y sus familias en caso de aparición de complicaciones relacionadas con el tratamiento instituido.

Como conclusión, los pacientes hemato-oncológicos con neutropenia y fiebre inducida por la quimioterapia, individualizados correctamente como de bajo riesgo, pueden recibir un tratamiento ambulatorio parenteral con ceftriaxona durante 1 día y posteriormente completarlo con ciprofloxacina hasta que el paciente se torne afebril y tenga más de 100 neutrófilos por mm³. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R et al. Fever in the pediatric and young patients with cancer: a prospective study of 1.001 episodes. *Medicine* 1982; 61:153-165.
2. Buchanan GR. Approach to treatment of febrile cancer patients with low-risk neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7:937-960.
3. 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.
4. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker J et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19:3415-3421.
5. 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.
6. Baorto EP, Aquino V, Muller C et al. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1.100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer* 2001; 92:909-913.
7. Paganini H, Rodríguez Brieschke T, Zubizarreta P et al. Criterios de bajo riesgo de mortalidad en niños con neutropenia y fiebre durante la quimioterapia por cáncer. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61:63-66.

8. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotics therapy for lower-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:305-311.
9. 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.
10. Paganini H, Sarkis C, De Martino MG et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88:2848-52.
11. 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.
12. 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.
13. Jick S. Ciprofloxacin safety in a pediatric population. *Pediatr Inf Dis J* 1997, 16:130-34.
14. Freifeld A, Pizzo P. Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Inf Dis J* 1997, 16:140-146.
15. Patrick CC. Use of fluoroquinolones as prophylactic agents in patients with neutropenia. *Pediatr Inf Dis J* 1997, 16:135-139.
16. Hampel B, Hullmann R, Schmidt AH. Ciprofloxacin in pediatrics: Worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report. *Pediatr Inf Dis J* 1997, 16:127-129.
17. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin R, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993; 71:3640-6.
18. Shemesh E, Yaniv I, Drucker M et al. Home intravenous antibiotic treatment for febrile episodes in immune-compromised pediatric patients. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30:95-100.
19. Mullen C, Petropoulos D, Roberts WM et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999; 86:126-34.
20. Aquino V, Tkaczewski I, Buchanan GR. Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 25:74-8.
21. Paganini HR, Rodríguez Brieschcke T, Zubizarreta P et al. Oral ciprofloxacin in the management of children with cancer with lower risk febrile neutropenia. *Cancer* 2001; 91:1563-7.