

Actualización

Enfoque clínico y tratamiento de los niños con neutropenia y fiebre

Dr. Hugo Paganini*

INTRODUCCIÓN

En Estados Unidos, el cáncer es la segunda causa de muerte en niños menores de 15 años de edad después de los accidentes.¹ En ese país se diagnostican 6.500 casos nuevos por año, 50% de los cuales está representado por leucemias y linfomas y, un 20%, por tumores del sistema nervioso central, entre los más frecuentes.¹

La enfermedad oncológica y el tratamiento quimioterápico que reciben los niños enfermos alteran significativamente la inmunidad, en particular, producen un descenso pronunciado, en grado y duración, del número de neutrófilos.

Cuando estos niños presentan neutropenia, la incidencia de infecciones es alta y su mobimortalidad es asimismo alta. La gravedad de estas infecciones se relaciona con el grado de disminución de los neutrófilos en la sangre. Tanto los tumores sólidos como las neoplasias de origen hematológico predisponen a padecer este tipo de complicaciones.²

En las últimas dos décadas se han producido grandes cambios en el enfoque diagnóstico y el tratamiento de los niños con neutropenia y fiebre (NF). Las nuevas modalidades de tratamiento desarrolladas han mejorado la calidad de vida de estos niños.^{1,3}

El trabajo sobre este tema, publicado en *Archivos Argentinos de Pediatría* hace 8 años³ requiere una actualización debido a los avances logrados en el tiempo transcurrido.

EPIDEMIOLOGÍA

Hace ya más de 30 años que el Dr. G. Bodey y colaboradores establecieron que cuando un enfermo oncológico tenía bajo el número de neutrófilos circulantes, aumentaba en forma significativa la incidencia de infecciones graves, incluidas

las bacteriemias.⁴ Estas cursaban con alta mortalidad si no se instituía rápidamente el tratamiento con antibióticos. De este trabajo, realizado en 1966, surgió el concepto de que cuando un paciente oncohematológico tiene menos de 500 neutrófilos por mm³ en sangre periférica o se detecta una caída brusca del conteo (>50% del valor) en la última semana, y presenta un pico febril mayor a 38,5°C o dos mayores a 38,1°C en el lapso de 24 h, deba considerárselo un neutropénico febril.⁵ En este marco, debe actuarse sin demoras y administrar antibioticoterapia de amplio espectro, ya que el niño puede sufrir una infección grave cuya manifestación sea la fiebre.

ETIOLOGÍA

Los patógenos que infectan a los pacientes con NF han variado en su frecuencia con el transcurso del tiempo. En las últimas dos décadas se ha asistido a una disminución progresiva en la frecuencia de las infecciones por bacilos gramnegativos y a un aumento de las causadas por cocos grampositivos y hongos.^{2,6,7} Este fenómeno se ha observado en todo el mundo, incluido nuestro país.³ El predominio actual de los cocos grampositivos se debe fundamentalmente al impacto causado por el uso generalizado de catéteres endovasculares, a la mayor sobrevida de los pacientes oncohematológicos, a los procedimientos invasivos que sobrellevan los enfermos y al amplio uso de quimioterápicos y antimicrobianos que reciben estos pacientes.⁸

Los microorganismos predominantes son *Staphylococcus* coagulasa negativa y *Staphylococcus aureus*. Las infecciones por *Streptococcus viridans* han aumentado progresivamente con el tiempo y en los últimos años representa el tercer patógeno en frecuencia.⁹⁻¹¹ Este aumento en pediatría

* Servicio de Control Epidemiológico e Infectología. Hospital de Pediatría "Profesor Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: hpaganini@yahoo.com.ar

tría no fue tan notorio como en los adultos.¹¹ Entre los bacilos gramnegativos predominan *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Como en otras regiones del planeta, se ha observado una disminución en la frecuencia de las infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*^{3,6,12} (Gráfico 1). Entre los hongos, *Candida spp.* y *Aspergillus spp.* son los más frecuentes. El 50% de los aislamientos de *Candida spp.* pertenecen a la especie *albicans* y el resto a las no *albicans*, grupo en el que predominan *C. parapsilosis*. En nuestro país es poco frecuente el aislamiento de cepas de *C. krusei* y *C. glabrata*.¹³

Los virus se detectan con poca frecuencia en estos niños. Entre los respiratorios, los más frecuentes hallados son: sincicial respiratorio, influenza y parainfluenza.³

CUADRO CLÍNICO

Debe interrogarse al paciente y a su familia en forma detenida. Es importante categorizar el estadio de la enfermedad de base mediante la consulta con el oncohematólogo y precisar el tiempo que se estima durará la neutropenia del niño.¹⁴ Además, es fundamental recabar datos sobre internaciones previas, infecciones padecidas con anterioridad y datos epidemiológicos personales y familiares que fueran relevantes.

Los niños con NF deben ser examinados frecuentemente y con dedicación especial. Por su neutropenia, estos pacientes no pueden circunscribir las infecciones. Es importante tener presente este fenómeno, no descuidar cualquier lesión cutánea o de otro sector de su organismo y tratar de confirmar el diagnóstico en cada caso (por ejemplo, biopsia de piel).³ Una lesión ulcerosa o una pequeña placa eritematosa en un paciente neutropénico pueden transformarse en una celulitis necrotizante en horas. Una pequeña vesícula, puede ser un herpes diseminado rápidamente.

El examen físico debe ser completo. La boca (encías, mucosa bucal y piezas dentarias) es un sitio donde asientan infecciones con frecuencia. Los pliegues (inguinal, axilar y cervicales) y la zona del catéter (si es el caso) deben ser

revisados con atención. En fosa ilíaca derecha y el periné se producen infecciones graves con rápida progresión, que deben examinarse meticolosamente.^{3,6,15,16}

En el 50% de los episodios de NF puede hallarse algún foco clínico de infección.^{3,6,15-18} A los pacientes sin confirmación clínica o microbiológica de la infección se los agrupa como fiebre de origen indeterminado. Dentro de los focos clínicos predominantes figuran en orden de frecuencia, las infecciones de piel y partes blandas (celulitis, impétigo), las del tracto respiratorio superior (otitis, sinusitis y faringitis) e inferior (neumonía, neumonitis) y las gastrointestinales (diarrea aguda).^{3,6,15-19}

Una proporción menor de enfermos tienen confirmación microbiológica de la infección. Se estima que un 10-20% de los pacientes con neutropenia y fiebre tendrán hemocultivos positivos.^{6,12,20,23}

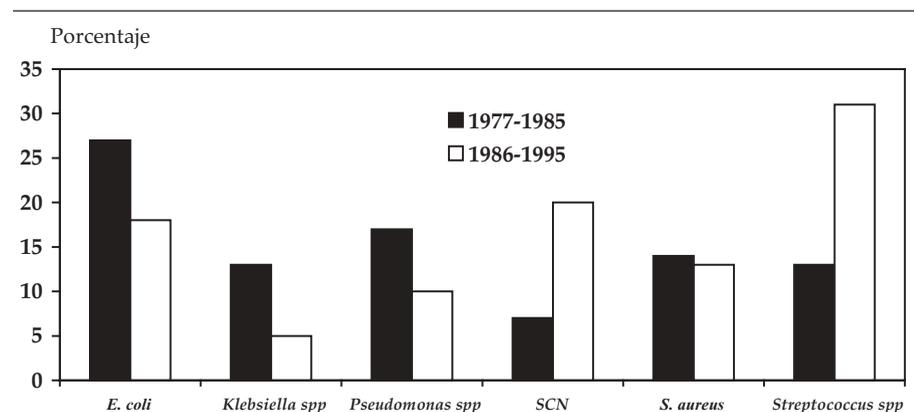
El foco clínico puede hallarse al ingreso del paciente, aparecer en el transcurso del episodio de NF o cuando el paciente recupere los neutrófilos. En ocasiones, el foco clínico se hace evidente o se agrava cuando el enfermo recupera los glóbulos blancos y, por ende, la capacidad para circunscribir las infecciones.³

Una proporción menor de niños con neutropenia y fiebre tienen más de un foco clínico de infección al ingreso (por ejemplo, otitis y neumonitis).

DIAGNÓSTICO

La evaluación inicial del niño con NF debe incluir:

GRÁFICO 1. Bacteriemias primarias en niños con neutropenia y fiebre. Datos de 37 estudios (n= 11.193)



Tomado de: McCullers JA, et al. En: Clinical management of infections in immunocompromised infant and children. Patrick CC, (edit). Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001: pág. 35.

- Hemograma completo con recuento diferencial.
- Cultivos del sitio de infección: es importante aclarar que provienen de un huésped inmunocomprometido para que el microbiólogo pueda realizar todos los aislamientos posibles.^{3,15}
- Hemocultivos: dos muestras extraídas con intervalo de 20-30 minutos de sitios venosos diferentes. En los pacientes con catéteres de larga permanencia (implantables y semiimplantables) se tomará una muestra del catéter y otra de una vena periférica en forma simultánea para hemocultivos y para recuento diferencial de colonias (hemocultivos cuantitativos).^{3,15,23}
- Hemocultivos por lisis y centrifugación (si es posible su realización): están indicados en la NF de larga evolución (> 7 días), o cuando se sospeche algún patógeno en especial (por ejemplo, histoplasmosis). Se tomarán muestras en frascos especiales para esta técnica. En los pacientes con catéteres implantables se tomará también una muestra a través del reservorio.^{3,15,16,19}
- PCR cuantitativa. Se realizará una determinación al ingreso del paciente. Los valores mayores de 90 mg/l se considerarán como predictores de una infección bacteriana.^{3,6,24}
- Urocultivo.^{3,19}
- Radiografía de tórax de frente. Si bien es un tópico en discusión, la mayoría de los centros que atienden niños con cáncer realiza una radiografía de tórax al ingreso. Su valor radica en la posibilidad de tener datos de la primera consulta del enfermo para compararlos con los de radiografías realizadas en el transcurso de la neutropenia.^{3,6,15,16,19}
- Imágenes de abdomen. En caso de sospecha de compromiso de la pared intestinal (enteritis o tiflitis) signos como dolor a la palpación y descompresión en el cuadrante inferior derecho del abdomen, será conveniente realizar de una radiografía de abdomen de pie, ecografía abdominal o TAC de abdomen y consulta urgente con el Servicio de Cirugía.^{3,6}
- Otros cultivos posibles: se efectuarán de acuerdo a los hallazgos clínicos. En caso de material purulento, se deberán tomar muestras para cultivo por punción aspiración de piel y partes blandas o biopsias de sitios accesibles sospechosos de infección. No se deben utilizar hisopos para la toma de las muestras microbiológicas. Si el niño presenta

otitis media aguda o crónica se recomienda cultivar el contenido purulento obtenido por punción aspiración del oído. El líquido cefalorraquídeo se obtendrá mediante punción lumbar solo cuando existan signos meníngeos. Se lo deberá enviar de inmediato al Servicio de Microbiología (citoquímico y cultivo) y al Servicio de Hemato-oncología para el análisis citológico. En caso de diarrea deberá solicitarse coprocultivo y examen parasitológico en fresco de materia fecal.^{3,6,19}

Los cultivos de vigilancia (por ejemplo, exudado de piel, coprocultivos) no se justifican como rutina. Son costosos e insumen mucho tiempo de trabajo para obtener los resultados. Desde el punto de vista del costo en función de los beneficios, no se justifica su realización. En algunas circunstancias especiales pueden indicarse por períodos breves. Un ejemplo es la realización de un hisopado nasal en búsqueda de *Aspergillus spp.* cuando en el lugar de trabajo haya alguna obra en construcción.^{6,15,16,19}

CATEGORIZACIÓN DEL RIESGO DEL PACIENTE

Talcott y colaboradores demostraron en la década de 1980, en un estudio sobre adultos con NF, que no todos los episodios revisten la misma gravedad o conllevan igual mortalidad. En un estudio descriptivo inicial, que luego fue validado prospectivamente, se pudo demostrar que los pacientes con NF representan un grupo heterogéneo de enfermos que evolucionan de manera diferente según las características de la enfermedad de base y de las complicaciones asociadas.²⁵

Luego de este estudio inicial, se han producido en las últimas dos décadas, avances significativos en la categorización del riesgo de los pacientes neutropénicos febriles^{6,26} y se han empleado diferentes variables para medir el riesgo de estos niños. Entre las más analizadas figuran: bacteriemia, mortalidad y las infecciones bacterianas graves (Tabla 1).^{6,20-23,27-33}

Estos estudios han demostrado, tanto en pacientes adultos como pediátricos, que desde el punto de vista clínico y de los exámenes complementarios existen factores que permiten predecir el riesgo ya mencionado.

Estos factores deben definirse al ingreso del paciente con NF. Dentro de los factores de riesgo a analizar figuran:

1. *Neutropenia*. Su profundidad y duración tienen una relación inversa con la incidencia de las infecciones.⁴ Categorizar la enfermedad de base, su estadio y la quimioterapia reci-

da es clave en el momento del ingreso del paciente. El rol del hematólogo-oncólogo en este punto es crucial: debe informar sobre la expectativa de días de neutropenia para decidir la conducta inicial. La mayor parte de los autores establecen en 7-10 días la duración de la neutropenia para categorizar al niño de riesgo.⁶ Quienes vayan a superar ese tiempo de neutropenia, se categorizarán como de alto riesgo. Los niños que presenten un recuento de neutrófilos menor a 100 mm^3 o de monocitos menor a 100 mm^3 deberán ser categorizados como de alto riesgo.³⁴⁻³⁷

2. *Foco clínico de infección.* Su presencia puede sugerir mayor riesgo de mortalidad en el paciente. Las infecciones de piel y partes blandas en zonas de la cara, la boca, del catéter y el periné son las más predictoras de mortalidad.⁶ En ellas participan los bacilos gramnegativos e incluyen a *P. aeruginosa* en su génesis.
3. *Comorbilidad asociada.* Se ha demostrado que las complicaciones no infecciosas asociadas a la NF pediátrica aumentan en forma significativa la mortalidad;²⁶ son variadas y deben tener la particularidad de no remitir con el tratamiento instituido (por ejemplo, sangrado incoercible que no cede con transfusiones). En un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo se pudo determinar que en los niños con NF y este tipo de complicaciones el riesgo de óbito superaba en más de 300 veces al de los niños que no las padecían.²⁰ Las comorbilidades más frecuentemente observadas son: sangrados incoercibles, trastornos metabólicos, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, trastornos del sensorio, insuficiencia cardíaca, dificultad respiratoria, hipertensión arterial e hipertensión endocraneana refractarios al tratamiento instituido.
4. *Bacteriemia.* Como fuera señalado un 15-20% de los niños con NF tendrán hemocultivos positivos.^{3,6,20-23} Diversos autores han señalado la bacteriemia como un elemento marcador de riesgo; por caso, Rackoff y colaboradores establecieron que los niños con registros altos de fiebre y neutropenia grave tenían mayor riesgo de padecer bacteriemia.²⁴ En la actualidad, la disponibilidad de medios de cultivo automatizados permite valorar los resultados en forma rápida (8-12 hs) y aplicar este factor de riesgo en forma precoz.
5. *Exámenes complementarios.* La neutropenia grave (menos de 100 mm^3) y la plaquetopenia

TABLA 1. Perfiles de riesgo estudiados en niños con NF

Autor, año	N° de casos	Tipo de estudio	Variable de estudio	Perfil de riesgo
Amman R, 2004	364	Retrospectivo	Bacteriemia	Fiebre > 39,7°C. Comorbilidad asociada. < 500 neutrófilos/mm ³ . Enfermedad sin remisión
Lucas K, 1996	509	Retrospectivo	Bacteriemia	Escalofríos. Hipotensión arterial. Expansión endovenosa. Leucemia o linfoma. <100 neutrófilos/mm ³
Rackoff W, 1996	115	Prospectivo	Bacteriemia	> 39° C. <100 monocitos/mm ³
Paganini H, 1998	863	Prospectivo	Mortalidad	Bacteriemia. Comorbilidad. <100 neutrófilos/mm ³
Paganini H, 2001	247	Prospectivo	Mortalidad	Comorbilidad. Foco infeccioso de riesgo. Mal estado general. Expectativa de neutropenia mayor a 10 días
Klaasen R, 2000	227	Prospectivo	Infección bacteriana grave	< 100 monocitos/mm ³ . Comorbilidad. Radiografía de tórax patológica
Santolaya M, 2001	447	Prospectivo	Infección bacteriana grave	Hipotensión arterial. PCR > 90 mg/l. Recaída de la enfermedad de base. < 50.000 plaquetas/mm ³ . Quimioterapia reciente (menos de 7 días).

(menos de 50.000 mm³) son factores de riesgo señalados por numerosos autores.^{3,6,14,20,27} Un valor de proteína C reactiva sérica > 90 mg/l se correlaciona en forma estadísticamente significativa con mayor incidencia de infecciones bacterianas graves.^{27,28} En los últimos tiempos se han ensayado otros marcadores de infección, como el factor de necrosis tumoral α , las interleukinas 1, 2 y 6, y la procalcitonina. Los resultados disponibles hacen pensar que estos marcadores se emplearán más extensamente en el futuro.¹⁵

6. *Otros factores.* La presentación del episodio dentro del hospital, la edad menor de 1 año y la recaída del episodio de NF son factores de alto riesgo a considerar.^{3,6}

En la *Tabla 2* puede observarse un resumen de los criterios de riesgo en niños con NF.

La categorización adecuada del episodio posi-

bilitará realizar una terapia dirigida en forma racional y plantear, en los pacientes de bajo riesgo, alternativas terapéuticas menos intensivas, como el tratamiento oral y dar el alta precoz del enfermo.^{15,16}

En los últimos años se han tratado de confeccionar puntajes para valorar el riesgo del paciente con NF al ingreso al hospital.³⁵⁻³⁷ Ninguno de ellos se creó con metodología apropiada. La mayor parte de los enfermos incluidos en los estudios eran pacientes admitidos en Unidades de Cuidados Intensivos y una gran proporción de ellos no presentaba neutropenia.

En un estudio multicéntrico reciente realizado en ocho centros de la Argentina, se pudo confeccionar y validar un puntaje de riesgo de mortalidad sobre 1.500 pacientes.³⁸ La valoración de tres variables clínicas de fácil y rápido análisis, permitió obtener un puntaje con alta sensibilidad (84%) y especificidad (83%), y con un alto valor predictivo negativo (99,5%). Las variables a aplicar son: estadio de la enfermedad de base de riesgo (3 puntos), comorbilidad asociada (2 puntos) y bacteriemia (1 punto). Los niños que presentan un puntaje mayor a 4 deben categorizarse como de alto riesgo. Con la misma población de pacientes se realizó un estudio de validación de un puntaje predictor de bacteriemia con alta sensibilidad y especificidad.³⁹ La aplicación de estos puntajes permite, mediante la valoración de variables simples, categorizar al niño en el momento del ingreso al hospital.

TRATAMIENTO

Los pacientes neutropénicos febriles deben recibir tratamiento antibiótico de amplio espectro, de baja toxicidad y bajo costo, que debe administrarse rápidamente.³ En este tipo de pacientes se han ensayado diferentes esquemas antibióticos. La combinación más utilizada es la de un betalactámico y un aminoglucósido.⁶ Antes de instituir el tratamiento se debe categorizar al paciente de acuerdo a su riesgo y valorar la situación epidemiológica del lugar donde se encuentra internado.^{3,6}

Las cefalosporinas de tercera y cuarta generación (cefotaxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima y cefepima) junto con los aminoglucósidos (gentamicina, netilmicina y amikacina) son los esquemas recomendados.⁴⁰⁻⁴⁷ Una alternativa es la utilización de monoterapia (imipenem, ceftazidima, ceftriaxona), en los pacientes con bajo riesgo de bacteriemia.⁶

Los niños de bajo riesgo pueden recibir ceftriaxona y amikacina como tratamiento empírico, ya que el riesgo de padecer una infección por *P.*

TABLA 2. Factores de alto riesgo en niños con neutropenia y fiebre

1. Al ingreso del paciente

- Mal estado general
- Celulitis de cara, pericatéter o perineal
- Gingivitis necrotizante
- Mucositis grave
- Enteritis
- Dificultad respiratoria grave
- Enfermedad de base de riesgo*
- Expectativa de tener neutropenia mayor de 7 días de duración
- Presencia de signos marcados de comorbilidad graves asociados
- PCR > 90 mg/l
- Plaquetas < 50.000/mm³
- Neutrófilos o monocitos < 100/mm³
- Quimioterapia reciente (últimos 7 días)

2. A las 48-72 h

- Hemocultivos positivos
- Persistencia de la fiebre
- Foco clínico no controlado
- Aparición de signos de comorbilidad
- Aparición de signos clínicos (punto 1)

* Segundo tumor, segundo tratamiento, recaída, compromiso de la médula ósea, enfermedad genética asociada, tratamiento muy mielotóxico.

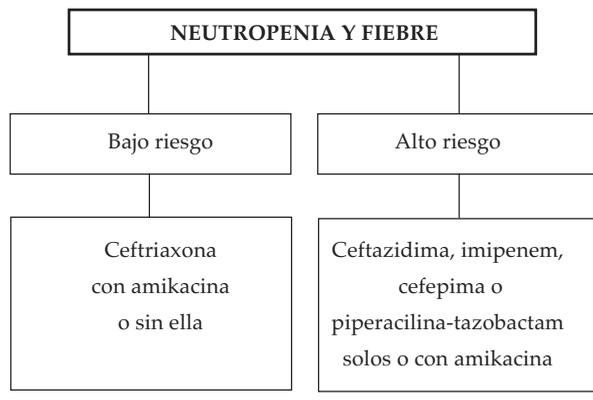
aeruginosa en este marco es bajo. En cambio, en los pacientes de alto riesgo se debe incluir cobertura inicial para este microorganismo (por ejemplo, cef-tazidima y amikacina o imipenem con amikacina) (Algoritmo 1).^{6,42,47}

Las dosis, la vía de administración y los intervalos de los antimicrobianos a utilizar pueden observarse en la *Tabla 3*.

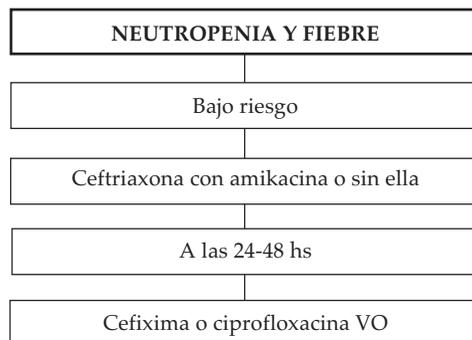
Un 20-30% de los pacientes neutropénicos febriles requiere algún cambio en el esquema antibiótico empírico instituido.^{2,6} Este porcentaje aumenta en los pacientes con foco clínico o microbiológico de infección y en los niños de alto riesgo.

Los glucopéptidos (vancomicina o teicoplanina) sólo deben usarse en forma empírica cuando exista sepsis, dificultad respiratoria del adulto o celulitis en la zona del catéter. Fuera de estas situaciones no está recomendado su uso, ya que aumenta la toxicidad y el costo del tratamiento y no mejora la evolución de los pacientes.^{3,6,43-45,48}

ALGORITMO 1. Tratamiento empírico de niños con NF



ALGORITMO 2. Revaloración del tratamiento antibiótico en niños con NF de bajo riesgo



La cobertura antianaeróbica debe realizarse cuando se sospeche, de acuerdo a la clínica, alguna infección con participación de anaerobios. Los abscesos o infecciones de la boca y del periné, la enteritis y las celulitis necrotizantes son indicaciones para realizarla. Pueden utilizarse metronidazol, ornidazol, clindamicina o imipenem.^{3,6,30}

El aciclovir debe indicarse cuando exista alguna infección herpética (herpes simple o zoster) diagnosticada en forma clínica o mediante estudios virológicos.^{3,6,30}

Los pacientes de bajo riesgo deben reevaluarse a las 24-48 h de haber comenzado el tratamiento parenteral. De persistir con criterios de bajo riesgo

TABLA 3. Dosis, vía e intervalos de administración de los antimicrobianos más frecuentemente utilizados en niños con neutropenia y fiebre

Antimicrobiano	Dosis (mg/kg/día)	Intervalo (horas)	Vía de administración
Ceftriaxona	100	24	EV-IM
Ceftazidima	100	6-8	EV
Cefoperazona	100	6-8	EV
Cefepima	100	8	IM-EV
Imipenem	40-60	6-8	EV
Meropenem	60-80	6-8	EV
Amikacina	15	24	EV-IM
Vancomicina	40-60	6-12	EV
Aciclovir	15-30	8	EV
Anfotericina B desoxicolato	0,5-1,5	24	EV
Anfotericina B en formulación lipídica #	1-5	24	EV
Cefixima	8	24	VO
Ciprofloxacina	20-30	12	VO
Metronidazol	30	8	VO-EV
TMP/SMZ *	10 (TMP)	12	VO-EV
Eritromicina	40	6	VO
Fluconazol	12	12-24	VO-EV

* Trimetoprima-sulfametoxazol.
Varía de acuerdo al tipo de anfotericina B que se trate.

podrá rotarse el tratamiento a la vía oral (cefixima o ciprofloxacina) y completar el tratamiento (Ver apartado de nuevas modalidades de tratamiento) (*Algoritmo 2*).^{3,6,48,49,56}

En los niños de alto riesgo, el tratamiento empírico debe adecuarse entre el tercer y el quinto días de acuerdo a la evolución clínica y a los resultados microbiológicos (*Algoritmo 3*).

La cobertura antifúngica debe indicarse si el paciente persiste con neutropenia y fiebre más de 5-7 días desde el comienzo del episodio.⁶ El antibiótico a utilizar es la anfotericina B. En caso de que el paciente presente algún foco clínico con alta sospecha de participación de hongos, es preciso indicar esta droga (por ejemplo, aparición de un infiltrado pulmonar en el curso de la neutropenia). El fluconazol ha demostrado ser útil en estos niños. Se podrá emplear en quienes presenten buen estado general y no lo hayan recibido previamente.^{3,6,15}

En las últimas décadas se han ensayado diferentes antifúngicos para el uso empírico en pacientes con NF mayor a 7 días de duración.⁵⁷⁻⁶² Los más utilizados, con resultados comparables, han sido fluconazol, itraconazol, anfotericina en formulación lipídica y voriconazol. La recomendación actual sigue siendo la administración de desoxicolato de anfotericina B en forma empírica.⁶ Esta medicación tiene menor toxicidad que en los adultos y alta efectividad en el tratamiento de las infecciones fúngicas.

La eritromicina y la combinación trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMZ) deben indicarse en

los pacientes con infiltrado pulmonar intersticial bilateral y sospecha de infección por *Pneumocystis jiroveci* o *Mycoplasma pneumoniae*.⁶

La duración del tratamiento antibiótico dependerá de cada paciente en particular. En principio, todos los pacientes deben recibir tratamiento empírico al inicio en forma parenteral. Posteriormente, se lo adecuará de acuerdo a la aparición de algún foco clínico, a los resultados de la microbiología, al recuento de glóbulos blancos y a la evolución de la curva térmica.^{3,6,15,30}

Los pacientes de alto riesgo que permanezcan con neutropenia y en quienes no se haya identificado un foco clínico de infección deberán recibir 5-7 días de tratamiento como mínimo.⁶ Los niños de bajo riesgo sin foco de infección se tratarán hasta que permanezcan 24 h sin fiebre y tengan curva de neutrófilos en ascenso (más de 100/mm³).^{6,34,50-52}

NUEVAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO

En los últimos años hubo avances significativos en el tratamiento ambulatorio de los niños con NF. El alta precoz del enfermo es beneficiosa para el niño pues evita el hospitalismo y la posibilidad de infección intrahospitalaria. Es más confortable para el paciente y disminuye los costos de salud.^{63,64}

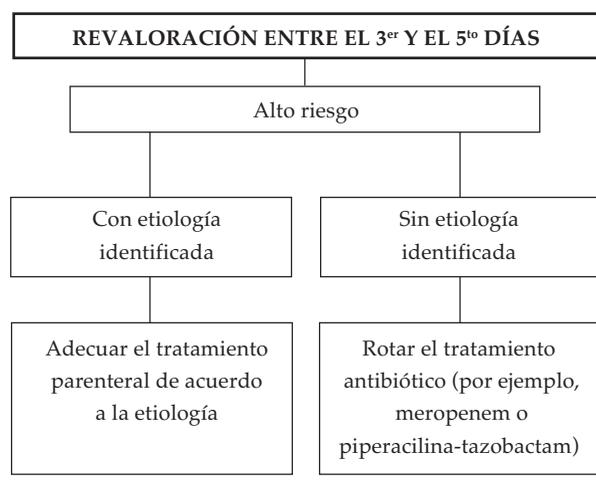
Diferentes estudios han comunicado diversas modalidades terapéuticas. Los tratamientos acortados o secuenciales con el niño hospitalizado^{27,28,33,36,37,50,54,67-70} y el tratamiento exclusivamente ambulatorio^{34,68,69-75} fueron los más ensayados en la población pediátrica.

Actualmente, en los pacientes de bajo riesgo correctamente caracterizados pueden realizarse tratamientos por vía oral luego de un curso breve de tratamiento endovenoso. Los antibióticos ensayados en niños, son la cefixima, la ciprofloxacina y, recientemente, la acetilcefuroxima.^{27,28,34,50-52,65-68}

Diversos autores en todo el mundo han ensayado modalidades terapéuticas nuevas, como el tratamiento secuencial o los tratamientos acortados o domiciliarios (*Tablas 4 y 5*).

En el Hospital de Pediatría "Profesor Dr. Juan P. Garrahan" de Buenos Aires, el autor y su equipo de colaboradores demostraron que el tratamiento secuencial parenteral-oral de ceftriaxona y amikacina durante 72 h seguido de cefixima por vía oral en niños con neutropenia y fiebre de causa oncohematológica y de bajo riesgo de mortalidad, era seguro y de eficacia comparable al tratamiento endovenoso continuo durante 7 días.⁶⁵ El éxito terapéutico fue mayor al 98% en ambos grupos de

ALGORITMO 3. Revaloración del tratamiento antibiótico entre el tercero y el quinto días de NF en niños con alto riesgo



pacientes. Luego de finalizar el estudio, pudo normatizarse el alta del enfermo precozmente y disminuirse la internación a 72 h, en promedio.

Posteriormente, el mismo grupo investigador llevó a cabo otro estudio prospectivo, aleatorizado y comparativo con administración de ceftriaxona y amikacina a pacientes de bajo riesgo en forma inicial. A las 24 h, un grupo de enfermos

continuó su tratamiento en forma parenteral seguido de cefixima y otro grupo terminó la terapia con ciprofloxacina. La incidencia de fallos fue baja (menor al 5%) y semejante en ambos grupos de pacientes.⁶⁸

En el año 2003, finalizó el último de los estudios prospectivos realizados en ese hospital. En ese análisis prospectivo aleatorizado, un grupo de en-

TABLA 4. Estudios realizados con tratamientos secuenciales y acortados en niños con NF de bajo riesgo

TRATAMIENTO ACORTADO Y/O SECUENCIAL CON EL NIÑO HOSPITALIZADO				
Autor	N° de casos	Tipo de estudio	Tratamiento	Resultado
Jones G	83	No aleatorizado	EV por 3 días	Recurrencia de la fiebre 6%
Santolaya M	75	Aleatorizado	Trat. EV contra Trat. EV durante 3 días	Diferencia no significativa de éxito
Shenep S	200	Aleatorizado	Trat. EV contra Trat. EV por 3 días seguido de cefixima	Diferencia no significativa de éxito
TRATAMIENTO ACORTADO Y/O SECUENCIAL CON ALTA PRECOZ DEL PACIENTE				
Lau S	23	No aleatorizado	Trat. EV y luego oral	13% modificación del tratamiento
Cohen J	32	No aleatorizado	Trat. EV corto	8% modificación del tratamiento
Wacker P	74	No aleatorizado	Trat. EV corto	3% modificación del tratamiento
Aquino V	580	No aleatorizado	Trat. EV corto	1% modificación del tratamiento
Lehrnbecher T	106	No aleatorizado	Trat. EV corto	0% de recaídas
Paganini H	154	Aleatorizado	Trat. EV contra Trat. EV seguido de cefixima	1 y 2% de fallos respectivamente
Paganini H	90	Aleatorizado	Trat. EV seguido de cefixima contra Trat. EV seguido de ciprofloxacina	0 y 2% de fallos respectivamente
Santolaya M	149	Aleatorizado	Trat. EV contra Trat. EV seguido de acetilcefuroxima	5% contra 6% de fallos
Klaasen R	88	Aleatorizado	Trat. EV corto contra Trat. EV seguido de trat. oral	6% contra 14% de modificación del tratamiento

TABLA 5. Estudios realizados con tratamientos secuenciales y/o acortados en niños con NF de bajo riesgo en forma ambulatoria

Autor	N° de casos	Tipo de estudio	Tratamiento	Resultado
Preis S	64	No aleatorizado	EV	19% de fallos
Mustafa M	19	No aleatorizado	EV	5% de fallos
Sahu S	1.300	No aleatorizado	EV	6% de fallos
Kaplinsky C	50	No aleatorizado	EV	4% de fallos
Aquino V	45	No aleatorizado	Trat. EV seguido de ciprofloxacina	4% de fallos
Mullen C	73	Aleatorizado	Trat. EV seguido de ciprofloxacina	14% contra 6%
Paganini H	177	Aleatorizado	Trat. EV seguido de cefixima contra Trat. EV seguido de ciprofloxacina	5% contra 7%
Petrilli S	116	Aleatorizado	Trat. EV contra ciprofloxacina	17% contra 25%

fermos de bajo riesgo recibió tratamiento secuencial con ceftriaxona y ciprofloxacina, y otro con ceftriaxona y cefixima. La diferencia radicó en que el grupo de pacientes que recibió ciprofloxacina completó la terapia en su domicilio, sin internación en el hospital. Al igual que en los estudios anteriores, la tasa de éxito terapéutico fue muy alta y comparable en ambos grupos de pacientes.⁵²

Estos niños, en la actualidad, reciben el tratamiento en forma exclusivamente ambulatoria con una tasa de éxito superior al 95%. Cabe recordar que los niños que fracasan con este tipo de tratamiento (por ejemplo, internación), se manejan en salas generales de internación y ninguno de ellos falleció por este motivo.^{27,28,52,65}

Estos estudios demostraron que los niños con NF de bajo riesgo pueden ser tratados en forma ambulatoria y con tratamientos secuenciales en un hospital público.

Es importante considerar que, para la realización de este tipo de tratamiento, se debe contar con una infraestructura mínima para la atención de pacientes con cáncer, disponer de oncólogo para su consulta permanente y categorizar apropiadamente al paciente y su familia antes de indicar el tratamiento (por ejemplo, cercanía del hospital, medio de transporte adecuado o disponibilidad de teléfono para su contacto). Los niños se controlarán hasta que su episodio haya terminado, es decir, hasta que su recuento de neutrófilos sea mayor a 500 mm³ o haya terminado su tratamiento antibiótico.^{30,34,52,65} ■

BIBLIOGRAFÍA

- Pizzo PA. Diagnosis and management of infectious disease problems in the child with malignant disease. En: Rubin RH, Young LS, eds. *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. 2nd ed. Nueva York: Plenum Medical 1988:433-66.
- Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R, et al. Fever in the pediatric and young patients with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine* 1982; 61:153-165.
- Paganini H. Diez pautas básicas para el manejo del paciente oncológico con neutropenia y fiebre. *Arch Argent Pediatr* 1999; 97(2):116-123.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1996; 64:328-340.
- 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.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey G, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-51.
- National Comprehensive Cancer Network: NCCN practice guidelines for fever and neutropenia. *Oncology* (Huntingt) 1999; 13:197-257.
- Rubin M, Hathorn JW, Marshall D, et al. Gram-positive infections and the use of vancomycin in 550 episodes of fever and neutropenia. *Ann Intern Med* 1988; 108:30-35.
- Paganini H, Staffolani V, Zubizarreta P, et al. *Viridans streptococci* bacteraemia in children with fever and neutropenia: a case-control study of predisposing factors. *Eur J Cancer* 2003; 39:1284-1289.
- Kool BS, Brown A. Changing of patterns of infections in the immunocompromised patient with cancer. En: *Infectious Complications in the immunocompromised host II. Hematol Oncol Clin North Am* 1989; 7:753-769.
- Bochud PY, Calandra T, Franciol P. Bacteremia due to *Viridans streptococci* in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994; 97:256-264.
- Paganini H, Bologna R, Debbag R y col. Neutropenia y fiebre en pediatría: seis años de experiencia. *Medicina Infantil* 1996; 3:159-164.
- Paganini H, Rodríguez Briesheke T, Santos P, et al. Risk factors for nosocomial candidaemia: a case-control study in children. *J Hosp Infect* 2002; 50:304-8.
- Griffin RC, Buchanan GR. Hematologic 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.
- Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328:1323-1332.
- Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. En: Mandell et al. eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th ed. Nueva York: Churchill, Livingstone 1995:2675-2686.
- Nachman JB, Honig. Fever and neutropenia in children with neoplastic disease: analysis of 158 episodes. *Cancer* 1990; 45:407-412.
- Katz JA, Mustafa MM. Management of febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Inf Dis J* 1995; 14:140-143.
- Whimberg M, Pizzo PA. The evaluation and management of neutropenic patients with unexplained fever. En: Patrick CC. *Infections in immunocompromised infants and children*. Nueva York: Churchill, Livingstone 1992:335-356.
- 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.
- Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, et al. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14:919-924.
- Ammann RA, Hirt A, Ridolfi Lüthy A, et al. Predicting bacteremia in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:61-7.
- Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, et al. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14:919-924.
- Santolaya ME, Villarroel M, Avendaño LF, et al. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Inf Dis* 1997; 25:92-97.
- 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.
- Talcott JA. Outpatient management of febrile neutropenia. *Int J Antimicrob Agent* 2000; 16:169-171.
- Santolaya ME, Álvarez AM, Becker A, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19:3415-3421.
- Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalizations of children with cancer, fever

- and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004; 22:3784-3789.
29. Paganini H, Rodríguez Brieschcke T, Zubizarreta P, et al. Criterios de riesgo de mortalidad en niños con neutropenia y fiebre durante la quimioterapia por cáncer. *Medicina* (B.Aires) 2001; 61:63-66.
 30. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72:101-111.
 31. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038-3051.
 32. Schimpff SC. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic patients. *Am J Med* 1986; 81(Suppl 1 A):11-26.
 33. Klaasen RJ, Allen U, Doyle JJ. Randomized placebo-controlled trial of oral antibiotics in pediatric oncology patients at low-risk with fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22:405-411.
 34. 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.
 35. Butt W, Barker G, Walker C, et al. Outcome of children with hematologic malignancy who are admitted to an intensive care unit. *Crit Care Med* 1988; 16:761-764.
 36. Staudinger T, Stoiser B, Müller M, et al. Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28:1322-1328.
 37. Schapira DV, Studnicki J, Bradham D, et al. Intensive care, survival, and expense of treating critically ill cancer patients. *JAMA* 1993; 269:783-786.
 38. Paganini H, Aguirre C, Puppa G, et al. Estudio multicéntrico de validación de un score de riesgo de mortalidad en niños con neutropenia y fiebre de causa oncohematológica. *Congreso Argentino de Infectología Pediátrica*, Mendoza, 27-30 de abril 2005, Póster, RP 072.
 39. Paganini H, Aguirre C, Puppa G y col. Estudio multicéntrico de validación de un score de riesgo de bacteriemia en niños con neutropenia y fiebre. Mar del Plata, *V Congreso Argentino de Infectología* 3-5 de junio de 2005, Presentación oral, N° 11.
 40. Sanders JW, Powe NR, Moore RD. Ceftazidime monotherapy for empiric treatment of febrile neutropenic patients: a metaanalysis. *J Infect Dis* 1991; 164:907-916.
 41. Schmid L, Jeshko M, Wilder-Smith C, et al. Ceftriaxone and amikacin versus ceftazidime and amikacin in febrile granulocytopenic. *Chemotherapy* 1991; 37:346-352.
 42. Paganini H, Sarkis C, Gómez S y col. Eficacia clínica de ceftriaxona y amikacina en niños neutropénicos febriles de bajo riesgo de bacteriemia. *Medicina Infantil* 1998; 5:244-248.
 43. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy and Treatment Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163:951-958.
 44. Rikonen 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.
 45. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993; 119:584-593.
 46. 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.
 47. Blanc C, Pollet JP, Bauters F. Ceftriaxone plus amikacin in neutropenic patients: a report on 100 cases. *Chemotherapy* 1991; 37:382-388.
 48. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Ceftazidime combined with a short or long course of amikacin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with granulocytopenia. *N Engl J Med* 1987; 317:1692-1698.
 49. Rolston K, Rubenstein E, Freifeld A. Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10:223-237.
 50. Aquino V, Buchanan GR, Tkaczewski I, et al. Safety of early hospital discharge of selected febrile children and adolescents with cancer with prolonged neutropenia. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28:191-195.
 51. Petrilli SA, Melaragno R, Barros KT, et al. Fever and neutropenia in children with cancer: a therapeutic approach related to the underlying disease. *Pediatr Inf Dis J* 1993; 12:330-340.
 52. Paganini H, Gómez S, Ruvinsky S, et al. Outpatient, sequential, parenteral-oral antibiotic therapy for lower risk Febrile Neutropenia in children with malignant disease. *Cancer* 2003; 97:2493.
 53. Mullen C. Which children with fever and neutropenia can be safely treated as outpatients? *Br J Haematol* 2001; 112:832-837.
 54. Lehrnbecher T, Stanescu A, Köhl J. Short courses of intravenous empirical antibiotic treatment in selected febrile neutropenic children with cancer. *Infection* 2002; 30:17-21.
 55. Sung L, Feldman BM, Schwamborn G, et al. Inpatient versus outpatient management of low-risk pediatric febrile neutropenia: Measuring parent's and healthcare professionals' preferences. *J Clin Oncol* 2004; 22:3922-3929.
 56. Papadimitris C, Dimopoulos MA, Kostis E, et al. Outpatient treatment of neutropenic fever with oral antibiotics and granulocyte colony-stimulating factor. *Oncology* 1999; 57:127-130.
 57. Dodds ES, Lewis R, Lewis JS, et al. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis* 2006; 43:S28-39.
 58. Ullmann AJ, Sanz MA, Tramarin A, et al. Prospective study of amphotericin B formulations in immunocompromised patients in 4 European countries. *Clin Infect Dis* 2006; 43:e29-38.
 59. Kauffman CA. The changing landscape of invasive fungal infections: epidemiology, diagnosis and pharmacologic options. *Clin Infect Dis* 2006; 43:S1-2.
 60. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38:161-89.
 61. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, et al. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* 2004; 64:1997-2020.
 62. Wong Beringer A, Kriengkauykiat H. Systemic antifungal therapy: new options, new challenges. *Pharmacotherapy* 2003; 23:1441-62.
 63. De Lalla F. Antibiotic treatment of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Drugs* 1997; 53(5):789-804.
 64. 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.
 65. Paganini H, Sarkis C, De Martino M, et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88:2848-52.

66. Kern WV, 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.
67. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32:36-43.
68. Paganini H, 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.
69. Lau RC, Doyle JJ, Freedman M, et al. Early discharge of pediatric febrile neutropenic cancer patients by substitution of oral for intravenous antibiotics. *J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11:417-421.
70. Cohen KJ, Leamer K, Odom L, et al. Cessation of antibiotics regardless of ANC is safe in children with febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17:325-330.
71. Preis S, Jurgens H, Friedland C, et al. Ceftriaxone alone or in combination with teicoplanin in the management of febrile episodes in neutropenic children and adolescents with cancer on an outpatient base. *Klin Pediatr* 1993; 205:295-299.
72. Mustafa MM, Aquino VM, Pappo A, et al. A pilot study of outpatient management of febrile neutropenic children with cancer at low risk of bacteremia. *J Pediatr* 1996; 128:847-9.
73. Sahu S, Bapna A, Pai SK, et al. Outpatient antimicrobial protocol for febrile neutropenia: a nonrandomized prospective trial using ceftriaxone, amikacin and oral adjuvant agents. *Pediatr Hematol Oncol* 1997; 14:205-211.
74. Kaplinsky C, Drucker M, Goshen J, et al. Ambulatory treatment with ceftriaxone in febrile neutropenic children. *Isr Med Sci* 1994; 30:649-651.
75. Orudjev E, Lange BJ. Evolving concepts of management of febrile neutropenia in children with cancer. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39:77-85.

“La relación entre alfabetismo y analfabetismo es constante,
pero hoy en día los analfabetos saben leer.”

ALBERTO MORAVIA