

## La neutropenia severa febril en niños con cáncer. Estudio descriptivo en el Hospital Universitario de Santander

### Severe febrile neutropenia in children with cancer. A descriptive study at the Hospital Universitario de Santander

Ernesto Rueda<sup>1</sup>, Magda Lucero Trujillo<sup>1</sup>, Luis Alfonso Díaz<sup>1</sup>

#### RESUMEN

**Objetivo:** Describir una población oncológica afectada por neutropenia severa febril, sus características demográficas, nutricionales, microbiológicas, de tratamiento y severidad de la enfermedad. **Materiales y métodos:** Esta es una serie de casos prospectiva de los pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Santander entre enero/2007 y enero/2008. **Resultados:** Veintiun (21) pacientes aportaron 35 episodios de neutropenia febril; 65,7% eran hombres, la edad promedio 5,6 años; 38,3% vivían en el Área Metropolitana de Bucaramanga y 91,4% en estrato socioeconómico bajo. El diagnóstico oncológico más frecuente fue leucemia linfocítica aguda. Ninguno presentó dolor abdominal o síntomas neurológicos. La neutropenia se detectó 8,5 días en promedio posterior a la última quimioterapia. El 31,4% no tuvieron neutrófilos absolutos, 54,2% plaquetas <50,000/mm<sup>3</sup>, 45,7% proteína C reactiva <90 mg/dL. Los hemocultivos fueron positivos en siete pacientes. Se encontró foco de infección en 88,6% de los episodios y los diagnósticos más frecuentemente estuvieron relacionados con el tracto gastrointestinal. El antibiótico más utilizado en la terapia empírica fue oxacilina+amikacina (71,4% de los episodios), pero con necesidad de cambio en el 40%. La letalidad fue de 4,8%. En promedio se ocuparon 1,48 camas/día para el manejo de esta patología. **Conclusiones:** Los pacientes con neutropenia febril presentan múltiples factores que pueden indicar infección bacteriana. Se deben indagar los factores asociados con la neutropenia y la flora bacteriana de cada institución. Muchos pacientes necesitaron cambio de antibiótico, por lo que es necesario determinar el mejor esquema empírico de antibióticos. *Salud UIS 2010; 42: 103-111*

**Palabras clave:** Neutropenia febril, niños, cáncer, tratamiento empírico, sepsis

---

1. Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia.

**Correspondencia:** Ernesto Rueda Arenas. MD. Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Santander, Carrera 33 # 28-126, 4º piso, Bucaramanga, Colombia. **E-mail:** ernesto@uis.edu.co

**Recibido:** 2 de noviembre de 2019 - **Aceptado:** 30 de marzo de 2010

## ABSTRACT

**Objective:** To describe an oncological population affected with severe febrile neutropenia, its demographic, nutritional, and microbiological features, their treatment and severity of the illness. **Materials and methods:** A descriptive-prospective clinical chart review from attended patients at the Hospital Universitario de Santander, from January/2007 to January/2008. **Results:** Twenty (21) patients contributed with 35 febrile neutropenia episodes; 65.7% were male; they aged average was 5.6-years; 38.37% lived in Bucaramanga Metropolitan Area; 91.4% had low economic status. The most frequent oncological diagnosis was acute lymphocytic leukemia. No one presented abdominal pain or neurological symptoms. The neutropenia was detected 8.5 days after the last chemotherapy cycle. 31.4% patients had no absolute neutrophils; 54.2% blood platelets  $<50,000/\text{mm}^3$ , 45.7% had reactive C protein  $<90 \text{ mg/dL}$ . The bloodculture was positive only in 7 patients. It was found the infection focus in 88.6% of the episodes and the most frequently diagnosis were related with the gastrointestinal tract. The most used empiric antibiotic regimen was oxacilin+amikacin (71.4%), but were necessary change it in 40%. The lethality was of 4.8%. In average, 1.48 beds/day were occupied to treat this pathology. **Conclusions:** The patients with febrile neutropenia present multiple factors that could indicate us bacterial infection. Further investigations must continue to establish these factors and the bacterial flora of each institution. Many patients needed antibiotic change; that is the reason to define a new empiric treatment. *Salud UIS 2010; 42: 103-111*

**Keywords:** Febrile neutropenia, children, cancer, empiric treatment, sepsis

## INTRODUCCIÓN

La neutropenia severa febril es una complicación frecuente en pacientes oncológicos. Sucede no sólo por infiltración medular sino también por la terapia mielosupresiva secundaria a quimioterapia. Predispone a infecciones severas, con letalidad que oscila entre 0,7% y 3,9%<sup>1</sup>.

Varias condiciones clínicas y de laboratorios hacen que estos pacientes se ubiquen en alto o bajo riesgo para contraer estas infecciones dependiendo de sus características, como lo son el pico de temperatura que se presenta, la existencia de alteraciones neurológicas, las comorbilidades existentes, si hay alteraciones en la función renal y hepática, el tipo de quimioterapia recibida, el uso de dispositivos intravenosos, el conteo de neutrófilos absolutos o el de plaquetas, los niveles de reactantes de fase aguda y los días de neutropenia que trae el paciente al momento de la fiebre.<sup>2</sup> Por ejemplo, los días de neutropenia están relacionados de manera inversamente proporcional al número de neutrófilos; el 20% de los pacientes con un recuento inferior a 100 neutrófilos/ $\text{mm}^3$  desarrollan bacteremia, y aproximadamente, el 50% de estos tienen un foco infeccioso manifiesto<sup>3</sup>.

La presencia de neutropenia severa febril obliga a iniciar rápidamente tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro, destinado a controlar las infecciones bacterianas invasoras. La elección de un régimen u otro, dependerá de la epidemiología de la infección en el centro tratante y de los factores del

paciente<sup>4</sup>. En el Hospital Universitario de Santander (HUS) no se encuentran estudios sobre la microbiología ni características de estos pacientes; empíricamente se plantea que el tratamiento inicial se haga con oxacilina y amikacina como antibióticos de primera línea<sup>5</sup>.

Este trabajo tiene como objetivo describir en una población oncológica afectada por neutropenia febril severa, sus características demográficas, nutricionales, microbiológicas y de tratamiento y severidad de la enfermedad.

## METODOLOGÍA

Este estudio corresponde a una serie de casos prospectiva de episodios de neutropenia febril. Los pacientes fueron aquellos atendidos por el servicio de Oncológica Pediátrica del HUS entre enero de 2007 hasta enero del 2008, y quienes tuvieron el diagnóstico de neutropenia severa febril. Se consideró que un paciente tenía neutropenia severa febril cuando tenían menos de 500 neutrófilos absolutos asociada a fiebre, definida como temperatura axilar por encima de 38,3 °C en una medición aislada o más de 38,0 °C durante al menos una hora. Los pacientes fueron captados en los servicios de urgencias y de hospitalización. Luego de confirmar el diagnóstico de neutropenia severa febril se recolectó información demográfica, antropométrica, y sobre la presencia de hipotensión, síntomas neurológicos, dolor abdominal, presencia de catéter venoso central o enfermedades concomitantes. Al final de la hospitalización se precisó la duración de la neutropenia, así como el tipo y localización de la infección.

El laboratorio del HUS procesó en estos pacientes pruebas como cuadro hemático automatizado, recuento de plaquetas, proteína C reactiva cuantitativa, hemocultivos con sus respectivos antibiogramas, cultivos de las diferentes sitios afectados, y pruebas de función hepática y renal. En caso de ser necesario, a aquellos pacientes con síntomas o signos respiratorios, se les tomaron radiografías de tórax que fueron leídas por el grupo de radiólogos de la institución, quienes daban su informe por escrito.

En todos los casos se estableció la quimioterapia utilizada antes de la neutropenia y la fecha de ésta. Finalmente, se evaluó la utilidad de la terapia antibiótica instaurada, la causa del cambio de los antibióticos, si fuera el caso, y el uso de antifúngicos, antivirales o de factor estimulante de colonias de granulocitos para el manejo de la situación.

Todos estos datos se recolectaron manualmente en un formulario diseñado previamente, del cual se transcribía la información a una base de datos en Epi Info versión 3.3.2., desde donde se analizaron. Los resultados se dieron en tablas, utilizando descriptores estadísticos como promedios y mediana con sus rango intercuartílico (RIQ) o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable.

## RESULTADOS

Se estudiaron 35 episodios de neutropenia febril entre 21 pacientes durante los trece meses del estudio; dos pacientes presentaron tres episodios, diez pacientes dos y nueve pacientes solo uno. Un total de 23 (65,7%) episodios se dieron en hombres y 12 (34,3%) en mujeres. La edad promedio de los pacientes al momento del episodio de neutropenia febril fue de 5,6 años, con edades entre 0 y los 14 años; el 60,0% de los episodios se dieron en niños preescolares, de menos de 6 años de edad. Un total de 22 (61,7%) de los 35 episodios fueron en pacientes que procedían de los cuatro municipios del Área Metropolitana de Bucaramanga; nueve (25,7%) episodios fueron en pacientes que residían en área rural; 32 (91,4%) episodios se dieron en residentes de la zona socioeconómica baja (estrato 1 y 2).

Las enfermedades de base oncológica de los niños del estudio fueron: leucemia linfocítica aguda (17 pacientes, 48,6%), leucemia mielocítica aguda (7 pacientes, 20,0%), osteosarcoma (3 pacientes, 8,6%); linfoma de Burkitt o rhabdomyosarcoma (2 pacientes

con cada diagnóstico, 5,7%); tumor de Askin, linfoma linfoblástico, neuroblastoma retroperitoneal indiferenciado y tumor rabdoide maligno (1 paciente con cada diagnóstico, 2,9%).

Todos los pacientes tenía neutropenia febril de alto riesgo para infección bacteriana invasiva, ya que el 25,0% tenían al momento de la primera evaluación dolor abdominal, 11,4% tenían catéter venoso central, 54,2% con plaquetas  $<50,000/\text{mm}^3$  y 45,7% con PCR mayor de 90 mg/dL (**Tabla 1**); además, 23 episodios (65,7%) ocurrieron en los primeros siete 7 días de haber recibido quimioterapia y ningún paciente presentó enfermedades concomitantes.

**Tabla 1.** Pruebas de laboratorio de los niños y niñas con cáncer y episodio de neutropenia febril aguda.

Laboratorio	Mediana	RIQ <sup>a</sup>
Hemoglobina (mg/dL)	7,0	5,9-8,5
Hematocrito (%)	20,9	16,7-26,6
Leucocitos (por $\text{mm}^3$ )	700	300-6700
Neutrófilos absolutos	60	0-180
Plaquetas (por $1000/\text{mm}^3$ )	35	18-105
PCR <sup>b</sup> (mg/dL)	74	48-192
ASAT (UI/mL)	24,1	16,8-33,7
ALAT (UI/mL)	27,2	12,8-43,2
BUN (mg/dL)	7,5	6,0-13,0
Creatinina (mg/dL)	0,39	0,28-0,80

<sup>a</sup>Rango intercuartil, <sup>b</sup> Proteína C reactiva

Se obtuvieron datos de peso y talla de los pacientes en 34 episodios, encontrándose 4 pacientes con desnutrición crónica (11,8%) y 7 pacientes con desnutrición aguda (20,6%); los pacientes restantes fueron eutróficos (76,4%).

Se encontró foco aparente de infección al ingreso en los paciente de 31 de los episodios (88,6%). El sistema gastrointestinal fue el más comprometido, con 15 de los pacientes comprometidos (42,5%), seguido 9 pacientes con compromiso del tracto respiratorio (25,7%), 7 pacientes con compromiso de mucosas (20,0%). Los diagnósticos más frecuentes de enfermedad fueron enfermedad diarreica aguda (6 pacientes, 15,3%), 5 con mucositis (12,8%) y 5 con sospecha de tiftitis (12,8%). En la **Tabla 2** se observan los diagnósticos obtenidos. En cuatro (11,4%) pacientes no se encontró una causa infecciosa específica, mientras que en nueve (25,7%) había más de un sistema comprometido, siendo tres episodios de EDA + mucositis y un caso de cada una de las siguientes combinaciones: otitis media + herpes simple labial, candidiasis orofaríngea + tiftitis, EDA + tiftitis, candidiasis orofaríngea + mucositis, artritis séptica y osteomielitis + neumonía y EDA + neumonía.

**Tabla 2.** Eventos infecciosos causales de 39 episodios de neutropenia severa febril en niños y niñas con cáncer.

Diagnóstico	n	%
Enfermedad diarreica aguda	6	15,3
Mucositis	5	12,8
Tiflitis	5	12,8
Infecciones de tejidos blandos	4	10,2
Infección respiratoria aguda	3	7,6
Neumonía bacteriana	3	7,6
Otitis media aguda	2	5,1
Herpes labial	2	5,1
Candidiasis orofaríngea	2	5,1
Neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	1	2,5
Artritis/osteomielitis	1	2,5
Disentería amebiana	1	2,5
Infección de vías urinarias	1	2,5
Infección del catéter venoso central	1	2,5
Proctitis	1	2,5
Síndrome hemofagocítico	1	2,5

Los pacientes tuvieron de 1 a 31 días con neutropenia, con un promedio de 8,3 días. Se tomaron hemocultivos en 32 (91,4%) de los eventos; de los cultivos tomados, 22 (68,8%) fueron negativos, 7 (21,9%) fueron positivos y los restantes estuvieron contaminados (9,4%). Los gérmenes cultivados fueron: dos *K. pneumoniae*, dos *S. aureus*, un *A. baumannii*, un *S. epidermidis* y otro para *Candida parapsilosis*. Adicionalmente, se tomaron 7 urocultivos, uno positivo para *E. coli* (14,3%); cinco coprocultivos (ninguno positivo) y un cultivo de secreción de piel en que se aisló *E. faecalis*.

Se tomaron 29 radiografías de tórax (82,9% de los pacientes). Estas fueron leídas por el radiólogo, siendo 41,1% (12 radiografías) anormales, hallando infiltrados mixtos, intersticiales, alveolares o una combinación de estos tres, interpretada como hallazgos de neumonía o bronconeumonía. En una paciente con tumor rabdoide maligno se encontró metástasis pulmonar, en quién la radiografía mostraba lesiones numismatiformes de un hemitórax.

El manejo antibiótico del cuadro clínico se hizo con monoterapia en dos (5,7%) episodios, con dos antibióticos en 21 (60,0%) episodios, y con tres antibióticos en 12 (34,3%) episodios (Tabla 3). En 25 (7,4%) episodios se empleó oxacilina + amikacina, solas o en combinación con un tercer antibiótico (Tabla 4). En seis (17,1%) pacientes se utilizó antifúngico (fluconazol en cuatro y anfotericina B en dos) y antivirales en dos (5,7%, siempre acyclovir).

En 14 (40,0%) episodios se cambió el manejo antibiótico, siempre por razones clínicas, basados en la mala o pobre respuesta clínica (7 episodios, 50,0%); en los otros casos

se presentó una razón específica en cada uno: infiltrados intersticiales en radiografía de tórax, persistencia de la neutropenia, inicio de insuficiencia respiratoria o de síntomas pulmonares, aparición de lesiones orales compatibles con candidiasis y persistencia de dolor abdominal. En un caso se adicionaron antifúngicos sin haberse encontrado registrado una justificación clínica o paraclínica. Los medicamentos utilizados en el cambio de antibióticos se observan en la segunda parte de la Tabla 3.

**Tabla 3.** Antibióticos utilizados para el manejo de los episodios de neutropenia febril aguda.

Antibiótico	n	%
<i>Terapia empírica de inicio (35 episodios)</i>		
Oxacilina	27	77,1
Amikacina	27	77,1
Metronidazol	8	22,9
Ceftriaxona	7	20,0
Meropenem	3	8,6
Vancomicina	2	5,7
Trimetoprim/sulfa	1	2,9
Ampicilina/sulbactam	1	2,9
Clindamicina	1	2,9
Piperacilina/tazobactam	1	2,9
<i>Antibiótico agregados (15 episodios)</i>		
Meropenem	13	86,7
Vancomicina	12	80,0
Metronidazol	10	66,7
Anfotericina B	6	40,0
Fluconazol	4	26,7
Amikacina	3	20,0
Trimetropim/sulfa	2	13,3
Oxacilina	2	13,3
Ceftriaxona	1	6,7
Imipinem	1	6,7
Piperacilina/tazobactam	1	6,7

**Tabla 4.** Regímenes antibióticos utilizados para el manejo de los 35 episodios de neutropenia febril aguda.

Regimen	n	%
Oxacilina+amikacina		
<i>Solas</i>	17	48,6
+ metronidazol	4	11,4
+ ceftriaxona	2	5,7
+ meropenem	1	2,9
+ ampicilina/sulbactam	1	2,9
Oxacilina+ceftriaxona	1	2,9
Oxacilina+metronidazol+ceftriaxona	1	2,9
Oxacilina+ceftriaxona+trimetoprin/sulfa	1	2,9
Ceftriaxona	1	2,9
Ceftriaxona+clindamicina	1	2,9
Meropenem+metronidazol	1	2,9
Vancomicina+amikacina+metronidazol	1	2,9
Piperacilina/tazobactam	1	2,9
Vancomicina+amikacina	1	2,9
Vancomicina+meropenem+metronidazol	1	2,9

La neutropenia severa se detectó 8,5 días en promedio posterior a la última quimioterapia. Un mínimo de 1 día de diferencia entre la neutropenia severa febril y la última quimioterapia y un máximo de 34 días. Sólo un paciente venía con neutropenia severa febril y se le realizó quimioterapia dos días después del comienzo de la neutropenia. Los medicamentos de quimioterapia más utilizados fueron daunorrubicina (37,1%), vincristina (34,3%) y citarabina (34,3%); los demás medicamentos de quimioterapia utilizada se observan en la **Tabla 5**.

**Tabla 5.** Quimioterapia utilizada en los pacientes oncológicos antes de los 35 episodios de neutropenia severa febril.

Medicamento	n	%
Daunorrubicina	13	37,1
Vincristina	12	34,3
Citarabina	12	34,3
Ciclofosfamida	10	28,6
Terapia intratecal	7	20,0
Prednisolona	6	17,1
Asparaginasa	6	17,1
Etopósido	5	14,3
Tiogunaina	5	14,3
Metotrexato	3	8,6
Mercaptopurina	3	8,6
Ifosfamida	3	8,6
Dexametasona	2	5,7
Actinomicina	1	2,9
Carboplatino	1	2,9
Cisplatino	1	2,9
Mitoxantrona	1	2,9
L-asparaginasa	1	2,9
Topecan	1	2,9

Se utilizó factor estimulante de granulocitos y monocitos en 14 (40,0%) de los pacientes; en todos se empleó Filgrastim, a dosis de 10 microgramos/ kg /día subcutáneo. Las dosis más elevadas, 150 a 300 microgramos, se utilizaron en 12 pacientes (85,8%). El 78,5% de éstos pacientes tenían los neutrófilos absolutos por debajo de 100 /mm<sup>3</sup>.

Al último día con neutropenia (considerado como el día donde según cuadro hemático el paciente había superado el evento y no tenían neutropenia), 34 (97,1%) de los pacientes estaban vivos; un paciente falleció durante el episodio de neutropenia. Esto equivale a una letalidad de 4,8%. El paciente que falleció lo hizo al día siguiente a su ingreso; este paciente tenía un linfoma de Burkitt con última quimioterapia 6 días antes, era su segundo episodio de neutropenia febril durante el período de estudio; ingresó en pancitopenia con neutropenia absoluta y se aisló una *Klebsiella pneumoniae* en los hemocultivos tomados.

Cuarenta y siete días antes de éste episodio había cursado con un cuadro de neutropenia severa febril con cultivos positivos para *Acinetobacter baumannii*, con tratamiento antibiótico de amplio espectro (vancomicina – meropenem – metronidazol – amikacina) y antifúngico (anfotericina B).

El tiempo global de hospitalización de los 35 episodios fue de 588 días, lo que significa que durante los 13 meses de observación se encontraban ocupadas en promedio diario 1,48 camas hospitalarias de manera permanente para el manejo de esta complicación.

## DISCUSIÓN

La neutropenia severa febril es un cuadro común en los niños con cáncer, predisponiéndolos a la adquisición de enfermedades infecciosas, en ocasiones con manifestaciones clínicas atípicas. Se ha encontrado que la neutropenia febril se presenta más a menudo en los pacientes con neoplasias hematolinfoides que en los pacientes con tumores sólidos; en nuestros pacientes, el 78,0% de los episodios correspondían a estas patologías. La explicación de éste fenómeno está dada por el uso de terapia mieloablativa más agresiva<sup>6</sup>.

En estudios descriptivos de las características de pacientes con neutropenia en países de Suramérica, se encuentra como grupo de edad más frecuente los preescolares<sup>7</sup>. En nuestro estudio, el 60% de los episodios se presentó en este grupo, quizás por ser una edad vulnerable para la realización de neutropenia en pacientes diagnosticados con cáncer.

Sesenta por ciento de los pacientes oncológicos con neutropenia presentan como única manifestación la fiebre sin foco aparente, y hasta un 70% responden a las terapias antibióticas empíricas. Sin embargo, en nuestro estudio se encontró foco aparente en el 88,6% de los episodios de neutropenia<sup>8</sup>. El sitio de infección relatado como más frecuente es el tracto respiratorio, tanto como superior e inferior; en algunos estudios se ha encontrado este foco hasta en el 53% de los pacientes, contrario a nuestra experiencia, donde la mayoría de los episodios estaban relacionados con el tracto digestivo (por ejemplo tiflitis) o sus mucosas (mucositis)<sup>9</sup>.

Desde hace más de diez años se viene intentando identificar a los pacientes neutropénicos febriles con bajo riesgo para tener una infección bacteriana severa, y así seleccionar cuales pacientes tienen necesidad de ser hospitalizados y tratados con antibióticos endovenosos de amplio espectro, de aquellos que podrían ser dados



de alta en forma temprana y protegerlos del riesgo de superinfección fúngica o cualquier otro tipo de infecciones nosocomiales, mejorando el costo efectividad del proceso de atención<sup>10</sup>. Los pacientes de bajo riesgo se catalogan como aquellos que no presentan síntomas de enfermedad, hipotensión, dolor abdominal, compromiso neurológico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tumores sólidos y ausencia de deshidratación<sup>11</sup>.

Santolaya estudió en cinco Hospitales de Santiago (Chile) a 257 niños con cáncer y 447 episodios de neutropenia febril, encontrando asociación entre esta e infección invasiva bacteriana y la presencia de proteína C reactiva >90 mg/L (riesgo relativo [RR] de 4,2, con intervalo de confianza del 95% [IC95%] entre 3,6 y 4,8), hipotensión (RR 2,7; IC95% 2,3 a 3,2), recaída de leucemia (RR 1,8; IC95% 1,7 a 2,3), plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup> (RR 1,7; IC 95% 1,4 a 2,2) y quimioterapia en los siete días previos a la neutropenia (RR 1,3; IC 95% 1,1 a 1,6)<sup>2</sup>. Otros autores proponen categorizar el riesgo en alto, mediano y bajo; estos últimos pacientes no necesitarían hospitalización ni antibioticoterapia y serían dados de alta posterior a un cuidadoso examen físico y a la observación en un servicio de urgencias por 12 horas. Es importante precisar que estos estudios son realizados en centros de alta complejidad, valiéndose de herramientas como las pruebas para determinar los niveles de interleuquinas 6 y 8 para la categorización de los pacientes<sup>12</sup>.

En forma regular, los estudios que se emplean son básicamente cuadro hemático y cultivos (hemocultivos, del sitio del catéter y sitios donde se sospecha infección), siempre con antibiograma para evaluar la presencia de gérmenes resistentes. Los reactantes de fase aguda, como proteína C reactiva o citoquinas proinflamatorias, han sido estudiados como predictores tempranos de infección. La proteína C reactiva, un examen disponible y factible para nuestros pacientes, ha sido relacionada como variante de riesgo para infección bacteriana invasiva cuando hay ascenso progresivo o sus valores están por encima de 90 mg/dL<sup>7</sup>. La radiografía de tórax nos ayuda a detectar infecciones a éste nivel y también como primera radiografía para comparar con posteriores tomas si el paciente persiste con fiebre y deterioro de su estado clínico<sup>13</sup>. Sólo el 41,1% de las radiografías tuvo alguna alteración, lo que nos hace pensar que dependiendo de la sintomatología de los pacientes debería hacerse la toma de ésta, de lo contrario pudiera diferirse.

Así también, el tipo de quimioterapia utilizado influye en la aparición de la neutropenia, no sólo el tipo de fármaco sino la combinación de éstos. En nuestros pacientes se utilizó quimioterapia inmunosupresora como la daunorrubicina en 37,1% de los casos. No se realizó el

análisis de la quimioterapia combinada que era recibida en todos los pacientes. En la revisión de la literatura no se encontró dentro de los trabajos de neutropenia severa febril la descripción de quimioterapia utilizada.

Los gérmenes encontrados dependen de flora local, pero en la mayoría de las series internacionales se reportan gérmenes Gram positivos en 60 a 70% de los casos<sup>14</sup>. En Colombia, el Instituto Nacional de Cancerología en el año 2003, encontró que en la mayoría los gérmenes implicados fueron los cocos Gram positivos, con el 52% (*S. aureus*, *S. epidermidis*), bacilos gram negativos en el 36% (*E. coli*, *E. faecalis* y *K. pneumoniae*) y levaduras y micelios (12%); en otros estudios la flora encontrada es diferente, y por esto, también el inicio de los diferentes antibióticos empíricos<sup>15</sup>. La identificación del germen causante se da en aproximadamente en el 30% de los pacientes afectados<sup>4</sup> en nuestro estudio, se detectaron 21% de hemocultivos positivos (se logró hemocultivar al 91,4% de los pacientes, pero sólo fueron positivos el 21,9%). Llama la atención que los gérmenes aislados son por igual Gram positivos (3) y negativos (3). Desafortunadamente no hay disponibles métodos rápidos para la identificación de *Pneumocystis jirovecii*. La susceptibilidad antibiótica fue reportada en 6 de los gérmenes aislados, encontrando un *Staphylococcus aureus* meticilinoresistente, tratado con oxacilina con buena respuesta clínica.

La instauración de antibiótico empíricos disminuye la progresión rápida de la enfermedad y la mortalidad. La selección del antibiótico empírico podría basarse en la epidemiología de la flora bacteriana local, su susceptibilidad antibiótica y la utilización previa de antibióticos. Estudios actuales no muestran consensos universales pero proponen monoterapia por su baja toxicidad e igual eficacia que la terapia combinada, como ceftazidima (cefalosporinas antipseudomonas), piperacilina tazobactam o incluso, meropenem, como terapia de primera línea<sup>16</sup>. Un estudio francés, donde se estudiaron 65 episodios de neutropenia febril en 43 niños, encontró seguro utilizar como terapia empírica inicial una combinación de cefepime y amikacina, mostrando que el 60% de los episodios respondían adecuadamente a ésta terapia<sup>17</sup>. En nuestro medio se continua utilizando la terapia combinada, siendo la primera opción oxacilina – amikacina; este estudio muestra que la instauración de ésta terapia antibiótica combinada fue cambiada en 40% de los casos, siempre por no respuesta clínica, por lo cual debería reevaluarse la utilización de este esquema antibiótico.

Por otro lado, si hay presencia de un catéter venoso central, es portador de estafilococo meticilino resistente, inestabilidad hemodinámica o signos de infección por gram positivos deberá iniciarse con vancomicina más un aminoglicósido<sup>18</sup>. En nuestro estudio el 11,4% de los pacientes tenían catéter venoso central pero sólo a uno de ellos se colocó de entrada la vancomicina; en otros dos por no tener mejoría a las 48 horas se rotó el tratamiento a éste antibiótico. El otro paciente fue tratado con oxacilina + amikacina y no necesito cambio. Ninguno tuvo cultivos con estafilococo, se aislaron *Klebsiella pneumoniae* y *Candida parapsilosis* en hemocultivos, no encontrándose datos de toma de cultivos por el catéter. Esto nos hace pensar en la importancia de individualizar a los pacientes para la toma oportuna de los cultivos y la colocación de la antibioticoterapia, sobre todo porque en otras partes del país encuentran situaciones similares<sup>19</sup>.

Es necesario a las 48 a 72 horas de iniciado el tratamiento reevaluar al paciente, adicionando o cambiando la terapia antibiótica. Los antibióticos utilizados para el cambio en nuestro estudio más frecuentemente fueron meropenem y vancomicina, hasta en 86% y 80% de los pacientes, respectivamente. En 34,5% de los pacientes se utilizó tres antibióticos de manera simultánea. Con la utilización de antibiótico empírico de amplio espectro y la prolongación de la neutropenia, emerge la posibilidad de infección fúngica. La reevaluación de los pacientes a los tres a cinco días después de iniciada la terapia que indique persistencia de la fiebre o deterioro del estado general hace pensar en esta posibilidad y debe instaurarse el tratamiento. Los hongos más frecuentemente relacionados son *Candida* y *Aspergillus*. En nuestro estudio sólo se detectó un cultivo con *Candida parapsilosis*, ésta última relacionada, después de la *Candida albicans*, con enfermedad micótica invasiva en pacientes neutropénicos febriles con catéteres centrales<sup>20</sup>. En la presente serie fue necesario agregar antifúngicos en el 66% de los episodios febriles, por ineffectividad de los tratamientos establecidos. En la literatura mundial se encuentra la utilización de Anfotericina B liposomal, caspofungina y voriconazol<sup>21</sup>. En nuestro hospital están disponibles Anfotericina B y fluconazol endovenoso.

La utilización de factor estimulante de colonias de granulocitos aumenta la producción de neutrófilos<sup>22</sup>. Las indicaciones para su colocación son: conteo de neutrófilos absolutos menor de 100/mm<sup>3</sup>, enfermedad primaria sin control, neumonía, hipotensión, disfunción multiorgánica y enfermedad micótica invasiva<sup>23</sup>. Los estudios han demostrado que la utilización de

este medicamento no reduce la mortalidad pero si disminuye los días de estancia hospitalaria y el período de recuperación de los neutrófilos<sup>24</sup>.

Se encuentran diferencias en las definiciones de las variables en esta patología, aún más, en el manejo de estos pacientes, descrita en algunos países como en el Reino Unido, donde revisaron la definición de fiebre, neutropenia, la estratificación del riesgo, la elección de antibióticos y antifúngicos y la duración de la terapia, en 21 centros que atienden niños con cáncer<sup>25</sup>, por lo cual es importante iniciar una descripción detallada de los pacientes que ingresan a nuestras instituciones, realizar definiciones precisas y crear protocolos no sólo para la evaluación del riesgo sino también para la utilización de antibióticos que cubran los gérmenes aislados, podríamos economizar recursos y realizar un uso más racional de la terapia antibiótica. A un alto porcentaje de los pacientes acá estudiados se les realizó cambio antibiótico, debería pensarse en realizar estudios comparativos que nos permitieran decir cual antibiótico es más efectivo para el tratamiento de bacteriemia en pacientes oncológicos con neutropenia severa febril y realizar una vigilancia microbiológica continua.

El carácter descriptivo y el número pequeño de pacientes hacen limitada la información de este trabajo; sin embargo, es un punto de partida para mejores y mayores series, así como para futuros estudios tipo ensayos clínicos (para evaluar intervenciones), o de casos y controles o cohortes (para estimar asociaciones o factores de riesgo), tópicos relacionados con la neutropenia febril. Con todo, la evaluación prospectiva de este estudio permitió vislumbrar el impacto de esta entidad en nuestra institución, con una necesidad de crear permanente al menos dos camas con aislamiento para la atención de los pacientes con neutropenia febril.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander aprobó la realización del trabajo; todos los padres o acudientes de los menores otorgaron su consentimiento informado verbal para ser incluidos en el estudio.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran que no hay conflictos de interés en este trabajo.

## REFERENCIAS

1. Basu S, Fernández I, Fisher S, Asselin B, Lyman G. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7958-7966.
2. Santolaya M, Álvarez A, Becker A, Cofré J, Enríquez N, O’Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3415-3421.
3. Michaels M, Green M. Infecciones en personas inmunocomprometidas. En: Behrman R, Robert M, Kliegman M, Hal B, Jenson M (eds.). *Tratado de pediatría de Nelson*. Pensilvania: Saunders, 17 ed, 2004: 851-856.
4. Cortes J, Cuervo S, Arroyo P, Quevedo R. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Rev Colomb Cancer* 2003; 7: 5-11.
5. Rueda E. Neutropenia severa febril. En: *Temas selectos de pediatría*. Bucaramanga: UIS Publicaciones Universidad Industrial de Santander, 2 ed, 2005: 615-617.
6. Almeida AV, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83 (Suppl 2): 54-63.
7. Arnello M, Quintana J, Barraza P. Neutropenia febril en niños con cáncer en un centro asistencial en Santiago, Chile. *Rev Chil Infect* 2007; 24: 27-32.
8. Antoniadou A, Giamarellou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21:1055-1090.
9. Hormaechea A, Martínez P, Zolezzi P, Folatre I, Cruz M, Leal N, et al. Neutropenia febril en menores con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75:146-152.
10. Mullen C, Buchanan G. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1998-2004.
11. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E, Boyer M, Elting L, Feld R, 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.
12. Nijhuis C, Kamps A, Daenen S, Gietema J, Van der Graaf W, Groen H, et al. Feasibility of withholding antibiotics in selected febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7437-7444.
13. Paganini H. Enfoque clínico y tratamiento de los niños con neutropenia y fiebre. *Arch Argent Pediatr* 2007; 105: 225-235.
14. Santolaya M, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán A, Morales R, et al. Consenso manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005; 22(Supl 2): S79.
15. Ziglam HM, Gelly KJ, Olver WJ. A survey of the antibiotic treatment of febrile neutropenic in haematology units in the United Kingdom. *Clin Lab Haematol* 2005; 27: 374-378.
16. Lane S, Kohler J. The management of febrile neutropenia. *Current Paediatr* 2005; 15: 400-405.
17. Cardine M, Schneider P, Blot N, Tron P, Vannier JP. Association céfépime-amikacine chez les enfants neutropéniques fébriles atteints d’hémopathies ou de tumeurs malignes. *Arch Pédiatr* 2003; 10: 307-312.
18. Paul M, Soares-Weiser K, Leibovici L.  $\beta$  lactam monotherapy versus  $\beta$  lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1111-1120.
19. Londoño L, Villamizar N, Escobar M, Sánchez M, Aristizábal M, Suido J, et al. Episodios de neutropenia febril en niños con neoplasias malignas. *Infectio* 2003; 7: 137-146.
20. Donowitz G, Maki D, Crnich C, Pappas P, Rolston K. Infections in the neutropenic patient - New views of an old problem. *Hematology* 2001; 34: 113-139.



21. Santolaya E, Álvarez A, Avilés C, Becker A, Cofré J, Payá E, et al. Tratamiento electivo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Comité de infectología, programa infantil nacional de drogas antineoplásicas (PINDA). *Rev Chil Infect* 2004; 21: 213-222.
22. Clark O, Lyman G, Castro A, Clark L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4198-4214.
23. López P, López E. Neutropenia febril en pediatría. *Infectio* 2008; 12: 290-297.
24. Sung L, Nathan P, Lange B, Beyene J, Buchanan G. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor decrease febrile neutropenia after chemotherapy in children with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2004, 22: 3350-3356.
25. Phillips B, Selwood K, Lane S, Skinner R, Gibson F, Chisholm J. Variation in policies for the management of febrile neutropenia in United Kingdom Children's Cancer Study Group centres. *Arch Dis Child* 2007; 92: 495-498.