

## EFICACIA CLINICA DE CEFTRIAXONA MAS AMIKACINA EN EL TRATAMIENTO EMPIRICO DE NIÑOS NEUTROPENICOS FEBRILES DE BAJO RIESGO DE MORTALIDAD

Dres. H. Paganini, S. Gomez, C. Sarkis, L. Casimir, R. Debbag

### RESUMEN

Fue valorada en forma prospectiva la eficacia clínica de la combinación de ceftriaxona y amikacina para el tratamiento empírico de niños neutropénicos febriles de bajo riesgo de mortalidad. Entre el 1/1/95 y el 31/12/95 fueron analizados 239 episodios de neutropenia y fiebre en 103 niños con enfermedad hemato-oncológica. El perfil de bajo riesgo incluyó a los todos los pacientes que no tenían sepsis, distress respiratorio, celulitis en la zona del catéter, perianal o de cara, abscesos periodontales y/o gingivitis necrotizante, enteritis y/o mucositis severa. No se incluyeron los episodios de origen intra-nosocomial, ni las recaídas de los mismos. Todos los niños recibieron como tratamiento empírico ceftriaxona a 100 mg/kg/día, EV, cada 12 horas junto con amikacina a 15 mg/kg/día, EV, cada 12 horas. La mediana de edad de los niños fue de 72 meses (r: 1-202). Las enfermedades de base que predominaron fueron las leucemias agudas (50%). El 71% de los episodios tuvo menos de 100 polimorfonucleares por mm<sup>3</sup> al ingreso. La media de duración de la neutropenia fue de 5.6 días y de la fiebre 3.4 días. Pudo observarse foco clínico y/o microbiológico en el 62% de los episodios. Se detectó bacteriemia en el 8.3% de los episodios. El microorganismo más frecuentemente hallado fue el *Staphylococcus coagulasa negativa*. El éxito terapéutico fue de 72%. Tres episodios tuvieron recaída. El 27% de los niños requirió algún cambio al tratamiento empírico recibido. Ningún paciente falleció. El esquema empírico de ceftriaxona más amikacina tuvo buena eficacia clínica en los pacientes estudiados. El perfil de riesgo aplicado fue seguro para predecir la mortalidad en el grupo de pacientes evaluado.

**Palabras clave:** neutropenia, fiebre, ceftriaxona, factores de riesgo.

Medicina Infantil 1998; V: 244 - 248.

### INTRODUCCION

Las infecciones son una de las principales causas de morbi-mortalidad en niños con cáncer<sup>1</sup>, sobre todo en aquellos pacientes que se encuentran neutropénicos por causa de enfermedades hemato-

### ABSTRACT

*Low-risk febrile neutropenic children with leukemia, lymphoma or solid tumors after chemotherapy were included in a prospective study to evaluate the clinical efficacy of ceftriaxone (100 mg/kg/day) plus amikacin (15 mg/kg/day). The response to antimicrobial therapy was defined as complete response. Between January 1995 to December 1995, the efficacy was evaluable in 239 episodes in 103 children. Patients with sepsis or respiratory distress, endovascular catheter, fascial or perianal cellulitis, enteritis and severe oral mucositis were excluded. Intra-hospital and relapsed episodes were not included in this study. The median age of patients was 72 months (r: 1-202). The leukemia was the predominately disease (50%). The mean duration of neutropenia following the initial febrile episode was 5.6 days. In 71% of patients the initial absolute neutrophil count was less to 100 per cubic millimeter. The probable etiology of fever was identified in 62% of episodes. Bacteremia was detected in 8,3% of children. Coagulase-negative staphylococci (6) was de more frequent microorganism isolated in blood cultures. Complete response was observed in 72% of episodes. Three episodes have relapsed. Changes in the initial treatment was required in 27% of episodes. No death occurred. The clinical profile evaluated was safe by predicting death. A ceftriaxone and amikacin regimen is clinically effective in low-risk febrile neutropenic children with cancer.*

**Key words:** fever, neutropenia, ceftriaxone, risk factors.

Medicina Infantil 1998; V: 244 - 248.

oncológicas o por la quimioterapia que reciben como tratamiento de su enfermedad de base<sup>2</sup>.

En la última década se han producido cambios significativos en la incidencia de los patógenos involucrados en este tipo de infecciones<sup>2,3</sup>. Se ha observado una mayor prevalencia de infecciones por cocos gram positivos y una disminución de bacilos gram negativos, fundamentalmente de *Pseudomonas aeruginosa*<sup>4,5</sup>. Este cambio en los microorganismos ha condicionado una adaptación perma-

Servicios de Control Epidemiológico e Infectología y Microbiología  
Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan  
Recibido: 23-06-98 Aceptado: 23-08-98  
Correspondencia a: Dr. Hugo Paganini  
Combate de los Pozos 1881 (1245) Buenos Aires

nente de los tratamientos antibióticos empíricos en los pacientes con neutropenia y fiebre (NF)<sup>6</sup>.

Muchos esfuerzos se han realizado para determinar cuáles son los factores de riesgo de mortalidad en los pacientes con NF. Se ha podido establecer que un paciente con neutropenia profunda y prolongada, con fiebre persistente, con hemocultivos positivos y con complicaciones no infecciosas severas agregadas (ej.: sangrado incohercible), tiene mayor riesgo de morir que aquel que no los presenta<sup>7,8,9,10,11</sup>.

Dada la gravedad de las infecciones que se producen en este tipo de huéspedes, el tratamiento antibiótico debe ser rápido, efectivo, de baja toxicidad y barato. Siempre debe realizarse de acuerdo a la epidemiología del lugar<sup>1</sup>.

Es de fundamental importancia la cobertura inicial de los bacilos gram negativos, que producen alta mortalidad en las primeras horas de evolución de un episodio de NF<sup>1</sup>. La cobertura empírica frente a los cocos gram positivos es controvertida y en la actualidad la mayoría de los centros no la realizan<sup>6,10,11</sup>.

El uso de la ceftriaxona en el tratamiento inicial de la NF, ha sido estudiado en el ámbito internacional con muy buenos resultados, baja toxicidad y ahorro de costos hospitalarios<sup>8,12,13,14,15,16</sup>. La experiencia en pediatría es limitada<sup>15</sup>.

Debido a lo anteriormente expuesto evaluamos la eficacia clínica de la ceftriaxona junto con amikacina en el tratamiento empírico de niños con NF de bajo riesgo de mortalidad.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, de los episodios de NF de bajo riesgo de mortalidad en niños con enfermedad hamato-oncológica que fueron admitidos en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. J.P. Garrahan entre el 1/1/95 y el 31/12/95.

### Definiciones

Se definió la neutropenia como un recuento de polimorfonucleares menor a 500 por mm<sup>3</sup>, o entre 500 y 1000 por mm<sup>3</sup> con una caída brusca del recuento en la última semana. La fiebre fue definida como un registro mayor a 38,5°C o dos mayores a 38,1°C en un lapso de 24 horas.

### Estudios realizados a los pacientes

A todos los pacientes se les tomaron dos hemocultivos. En caso de que tuvieran catéter, se obtuvieron hemocultivos para recuento diferencial a través del mismo. A todos los niños se les realizó un urocultivo y una radiografía de tórax al ingreso. En caso de observarse algún foco clínico de infección se realizó cultivo de la zona comprometida (ej.: coprocultivo, punción de piel y partes blandas).

### Tratamiento antibiótico

El tratamiento antibiótico se realizó con ceftriaxo-

na a 100 mg/kg/día, EV, cada 12 horas y amikacina a 15 mg/kg/día, EV, cada 12 horas.

### Criterios de inclusión

Fueron incluidos todos los pacientes neutropénicos y febriles que se cumplieran con criterios de bajo riesgo de mortalidad: aquellos que se encontraban en buen estado general y que no tenían sepsis, distress respiratorio del adulto, infecciones en la zona perineal o del catéter, abscesos odontógenos, mucositis severa o signos de compromiso de la pared intestinal (enteritis) y con ausencia de signos de comorbilidad severa (ej.: sangrado incohercible, hipertensión arterial o endocraneana, hipoglucemia o hipocalcemia refractaria al tratamiento o enfermedad de base no controlada). Los pacientes con hemocultivos positivos o que tuvieron recaída del episodio de neutropenia y fiebre o cuyo episodio fue de origen intranosocomial fueron excluidos del estudio.

### Análisis microbiológico

Todos los cultivos fueron procesados y los microorganismos tipificados mediante técnicas microbiológicas standard<sup>17</sup>.

### Evaluación de los resultados

Fue definido *éxito terapéutico sin modificaciones* cuando el paciente evolucionaba en forma satisfactoria, y no se observaba recaída dentro de la semana de finalizado el tratamiento, sin ningún cambio al esquema empírico instaurado, y *éxito terapéutico con modificaciones* cuando se realizaba algún cambio al esquema empírico suministrado y el enfermo no tenía recaída del episodio de NF. A todas las muertes tempranas o tardías y a la recaída del episodio de neutropenia y fiebre se las consideró *fallo terapéutico*.

### Análisis estadístico

Se efectuó un análisis univariado mediante el test de Mann-Whitney. Los datos numéricos se presentan como media aritmética. El nivel de significación mínimo aceptado fue de p menor o igual a 0.05. La significación en todos los casos es de dos extremos. Para el procesamiento de los datos se utilizó el software EPI-INFO v 6.04.

## RESULTADOS

Fueron analizados 239 episodios de NF en 103 pacientes (promedio de 2.3 episodios por paciente). La mediana de edad fue 72 m (r: 1-202). El 4% (9) de los episodios correspondieron a menores de un año. El 47% (112) fueron varones. Las enfermedades de base que predominaron fueron: las leucemias (50%), los tumores sólidos (41%) y los linfomas (9%). El 44 % (106) tenía catéter implantable, con un tiempo medio de colocación de 6.3 meses (r: 1-115). La mayor parte de los episodios

tuvo un recuento de neutrófilos menor a 100 por mm<sup>3</sup> (71%). La duración media de la neutropenia fue de 5.7 días (r: 1-22). La fiebre tuvo una duración de 2.8 días de promedio (r: 1-26). Se pudo realizar diagnóstico de infección en 149 episodios (62%). En 34 episodios se detectó más de un foco clínico. En el 38% (90) se diagnosticó fiebre de origen indeterminado. Los focos clínicos de infección que predominaron fueron el respiratorio alto (31%) y el gastrointestinal (17%) (Tabla 1).

El 8.3% (20) de los episodios tuvo bacteriemia. Los microorganismos gram positivos predominaron sobre los bacilos gram negativos (62% vs. 33%) (p<0.001). El microorganismo más frecuentemente hallado fue *Staphylococcus coagulasa negativa* (6), seguido por el *S. aureus* (3). Ningún paciente tuvo aislamiento de *P. aeruginosa* (Tabla 2).

Todos los niños recibieron ceftriaxona más amikacina como tratamiento inicial. La duración media del tratamiento antibiótico fue de 7.1 d (r: 1-19). En el 27% de los episodios se necesitó algún cambio en el tratamiento empírico inicial. Sólo 3 episodios tuvieron recaída de neutropenia y fiebre. (Tabla 3) El cambio más frecuente en el tratamiento empírico fue la rotación a un antibiótico de mayor espectro como ceftazidima o imipenem seguidos del agregado de anfotericina B y de vancomicina a la terapia inicial. El mayor número de cambios al esquema inicial estuvo relacionado con la presencia de hemocultivos positivos, con la neutropenia menor a 100 por mm<sup>3</sup>, la fiebre de duración de más de 7 días, la presencia de complicaciones no infecciosas y la presencia de algún tipo de foco clínico y/o microbiológico (p<0.001) (Tabla 4)

En el 55% (131) de los episodios se indicaron factores estimulantes de colonias. En el 19% (45) de los episodios se observó algún tipo de complicación no infecciosa severa, siendo la más frecuente la presencia de sangrado (53%).

La media de días de internación fue de 7 (r: 3-22). En el 27% (65) de los episodios los niños fueron dados de alta con tratamiento antibiótico y el 20% (49) seguía neutropénico en el momento del alta. Ningún paciente falleció.

**TABLA 1: DISTRIBUCIÓN DE 183 FOCOS CLÍNICOS DE INFECCIÓN HALLADOS EN 239 EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE EN NIÑOS CON BAJO RIESGO DE MORTALIDAD.**

| Tipo de foco              | N          | Porcentaje |
|---------------------------|------------|------------|
| Respiratorio alto         | 57         | 31         |
| Gastrointestinal          | 32         | 17         |
| Piel y partes blandas     | 31         | 17         |
| Respiratorio bajo         | 27         | 15         |
| Mucositis leve o moderada | 14         | 8          |
| Otros                     | 22         | 12         |
| <b>Total</b>              | <b>183</b> | <b>100</b> |

**TABLA 2: FRECUENCIA DE LOS MICROORGANISMOS HALLADOS DE HEMOCULTIVOS DE 239 EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE (N: 20)**

| Tipo de microorganismo       | N         | Porcentaje |
|------------------------------|-----------|------------|
| SCN (*)                      | 6         | 30         |
| <i>S. aureus</i>             | 3         | 15         |
| <i>S. viridans</i>           | 2         | 10         |
| <i>S. pneumoniae</i>         | 2         | 10         |
| <i>E. coli</i>               | 2         | 10         |
| Otros bacilos gram negativos | 4         | 20         |
| <i>H. influenzae b</i>       | 1         | 5          |
| <b>Total</b>                 | <b>20</b> | <b>100</b> |

(\*) SCN: *Staphylococcus coagulasa negativa*

**TABLA 3: RESULTADOS CON EL USO DE CEFTRIAIXONA Y AMIKACINA EN 239 EPISODIOS DE NEUTROPENIA Y FIEBRE EN NIÑOS.**

| Resultado                       | Número | Porcentaje |
|---------------------------------|--------|------------|
| Éxito sin cambio al tratamiento | 172    | 72         |
| Éxito con cambio al tratamiento | 64     | 27         |
| Fracasos por recaída            | 3      | 1          |
| Fallecidos                      | 0      | 0          |

**TABLA 4: INCIDENCIA DE CAMBIOS AL TRATAMIENTO INICIAL Y SU RELACIÓN CON DIFERENTES VARIABLES.**

| Variable                          | Sin cambio al TEI (*) | Con cambio al TEI | Valor de p | LC 95%           |
|-----------------------------------|-----------------------|-------------------|------------|------------------|
| Hemocultivos positivos            | 6                     | 14                | <0.001     | 2.45 (1.42-4.21) |
| Neutropenia < 100/mm <sup>3</sup> | 116                   | 54                | < 0.01     | 0.80 (0.69-0.92) |
| Con comp. no infecciosas          | 21                    | 24                | < 0.001    | 4.70 (1.23-2.34) |
| Con foco clínico inicial          | 75                    | 15                | < 0.001    | 1.24 (1.07-1.44) |

(\*) Tratamiento empírico inicial

## DISCUSION

En la última década ha habido avances significativos en el tratamiento de los pacientes con NF de causa onco-hematológica<sup>6,9</sup>. Sin embargo estos avances se vieron acompañados por un aumento en la toxicidad y en el costo del tratamiento antibiótico<sup>6,9,10</sup>. Distintos esquemas terapéuticos han sido ensayados<sup>9,10</sup>. Tanto la terapia combinada (beta-lactámico más aminoglucósido o beta-lactámico más beta-lactámico) como la monoterapia con imipenem, ceftazidima o cefepima, demostraron ser eficaces para el tratamiento de este tipo de pacientes<sup>18,19,20</sup>.

La posibilidad de determinar factores de riesgo<sup>7,8</sup>, así como el cambio en la incidencia de los microorganismos causantes de infección, han determinado modificaciones a los esquemas empíricos iniciales de los pacientes NF. En nuestro país, en un estudio realizado por Paganini H. y col.<sup>9</sup>, se pudo comprobar sobre 863 episodios de neutropenia y fiebre estudiados, que la neutropenia severa (me-

nos de 100 polimorfonucleares por mm<sup>3</sup>), la presencia de bacteriemia y la aparición de complicaciones no infecciosas severas (ej. sangrado incoercible), eran factores de mal pronóstico. Además se observó una disminución significativa en la frecuencia de los bacilos gram negativos (fundamentalmente *P. aeruginosa*) frente a un predominio de los cocos gram positivos. Debido a los resultados de ese estudio, se pudo modificar el esquema empírico de cefoperazona y amikacina que se utilizaba. Un grupo especial de riesgo lo constituyeron los pacientes con distress respiratorio del adulto, con sepsis, con la presencia de foco perianal u odontógeno, así como de mucositis severa, donde la frecuencia de *P. aeruginosa* fue importante<sup>1,9</sup>.

Los pacientes que reúnan estas condiciones deben recibir tratamiento antipseudomonal desde el comienzo.

Los niños aquí presentados tuvieron características clínicas similares a estudios anteriormente publicados<sup>9</sup>. La edad media de los niños, la frecuencia de sus enfermedades de base así como la incidencia de foco clínico y de microorganismos hallados fue semejante a lo reportado en la literatura internacional<sup>2,7,8</sup>.

Ninguno de los pacientes tuvo aislamiento de *P. aeruginosa*, pudiendo inferirse que la definición de bajo riesgo utilizada tuvo utilidad para predecir infecciones causadas por este microorganismo.

Existen datos en la literatura que demuestran buena efectividad de la ceftriaxona en el tratamiento empírico de los pacientes NF<sup>11,12,13,14,15,16,21,22,23,24,25</sup>. Su eficacia oscila entre el 65 y el 75%, cifra concordante con el éxito terapéutico obtenido en nuestra serie de pacientes estudiados (72%). Alrededor del 35 al 40% de los episodios de neutropenia y fiebre requieren algún tipo de cambio luego de haber sido insituídos. El 27% de los niños aquí estudiados necesitó algún cambio al tratamiento inicial. Estos fueron más frecuentes en los pacientes que presentaban algún signo de riesgo como bacteriemia, neutropenia y fiebre prolongada o la aparición de algún tipo de complicación no infecciosa agregada. Este hallazgo es coincidente con lo reportado en la literatura internacional<sup>15,18,23,24,25</sup>. En sólo tres episodios se detectó recaída del episodio de neutropenia y fiebre (1.25%), similar a lo reportado por otros autores, donde la incidencia en general es menor al 5%<sup>23,24,25</sup>.

De los 239 episodios estudiados, ningún niño falleció, reforzando así el concepto que el perfil de riesgo utilizado fue seguro y efectivo para predecir la mortalidad en este tipo de pacientes.

En resumen, destacamos que: 1) ceftriaxona junto con amikacina, es un tratamiento antibiótico eficaz en los niños con neutropenia y fiebre de bajo riesgo de mortalidad, 2) es necesario categorizar al paciente a su ingreso antes de la institución del tra-

tamiento, y determinar los factores de riesgo que presenta, y 3) establecer las características epidemiológicas del lugar de trabajo antes de instituir un tratamiento empírico apropiado.

## REFERENCIAS

1. Meunier F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma. In: Mandell G, Douglas RC, Bennett J. Principles and Practice of Infectious Diseases. New York: Churchill Livingstone. Fourth edition. 1995: 2675.
2. Pizzo P, Robichaud KJ, Wesley R, et al. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer. *Medicine*, 1982; 61(3): 153-165.
3. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A. The child with cancer and infections I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr* 1991; 119: 679-94.
4. Pizzo PA, Ladisch S, Simon KV, et al. Increasing incidence of Gram-positive sepsis in cancer patients. *Med Pediatr Oncol*, 1978; 5: 241-244.
5. Bologna R, Debbag R, Paganini H, et al. Changing etiology of bacteremia in neutropenic children in Buenos Aires, Argentina. Presentado en el Congreso de la Infectious Diseases Society of America (IDSA); Septiembre 1995, San Francisco, USA.
6. 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: 381-96.
7. Kernie S, Mustafa M. Fever and Neutropenia: defining low-risk groups. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:82-83.
8. Petrilli AS, Melaragno R, Barros KV, et al. Fever and neutropenia in children with cancer: a therapeutic approach related to the underlying disease. *Pediatr Infect Dis J*, 1993; 12: 916-921.
9. Paganini H, Bologna R, Debbag R, y col. Neutropenia y fiebre en pediatría: Seis años de experiencia. *Medicina Infantil* 1996, 3 (3): 159-163.
10. The 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: 1692-8.
11. The EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Single versus multiple daily doses of amikacin combined with ceftriaxone or ceftazidime for empirical therapy of fever in granulocytopenic cancer patient. Abstract 1157. Presented at the 31st ICAAC, 1991; Chicago, USA.
12. Smith L, Will AM, Williams RF, et al. Ceftriaxone vs azlocillin and netilmicin in the treatment of febrile neutropenic children. *J Infect Dis* 1990; 20: 201-216.
13. Bucaneve G, Menichetti F, Minotti V, et al. Ceftriaxone versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for infections in cancer patients. *Chemotherapy* 1989; 35: 10-
14. Hollander NH, Oturai PS, Boas GP, et al. Ceftriaxone vs latamoxef in febrile, neutropenic patients with solid tumors receiving cytotoxic chemotherapy. Abstract, *Ann Oncol* 1990; 1:32.
15. Leoni F, Ciolli S, Pascarella A, et al. Ceftriaxone plus conventional or single-daily doses amikacin versus ceftazidime/amikacin as empiric therapy in febrile neutropenic patients. *Chemotherapy* 1993; 39(2): 147-152.
16. Porez DM et al. Outpatient Use of Ceftiaxone: a cost benefit analysis. *Am J Med* 1984; (4C): 77-83.
17. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test, M2-A5. 5th, ed. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Vilanova, PA, 1993.
18. Pizzo PA, Hathorn JW, Hiemenz J et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1971; 184: 1061-1065.
19. Verhagen CS, de Pauw D, de White T et al. Randomized prospective study of ceftazidime versus ceftazidime plus cephalothin in empiric treatment of febrile episodes in severely neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 191-6
20. Wade JCV, Standiford HC. Potential of imipenem a single agent empiric antibiotic therapy of febrile neutropenia patients with cancer. *Am J Med* 1985; 78: 67-72.
21. Oturai PS, Hollander NH, Hansen OP, et al. Ceftriaxone versus latamoxef in febrile neutropenic patients: empirical monotherapy in patients with solid tumours. *Eur J Cancer* 1993; 28A (9): 1274-1279.

22. Yataganas X, Rombos Y, Vayopoulos G, et al. Randomized clinical trial comparing ceftriaxone/amikacin versus ceftazidime/amikacin as initial therapy of febrile episodes in neutropenic patients. *Chemotherapy* 1991; 37(5): 376-381.
23. Au E, Tow A, Allen DM et al. Randomized study comparing imipenem/cilastatin to ceftriaxone plus gentamicin in cancer chemotherapy-induced neutropenic fever. *Ann Acad Med Singapore*. 1994; 23(6): 819-822
24. Fauser AA, Lang E, Kochling GF, et al. A randomized clinical trial of ceftriaxone and teicoplanin versus ceftazidime and teicoplanin as antibiotic therapy in febrile neutropenic cancer patients and bone marrow transplant recipients. *Infection* 1994; 22 (4) 271-275.
25. Gibson J, Johnson L, Snowden L, et al. Single daily ceftriaxone and tobramycin in the empirical management of febrile neutropenic patients: a randomized trial. *Int J Hematol* 1993; 58 (1-2): 63-72.