

Profilaxis y Tratamiento Empírico en Prevención de Infecciones de Pacientes Pediátricos Oncológicos con Neutropenia Febril

Empirical treatment and prophylaxis in prevention of infections in pediatric cancer patients with Febrile Neutropenia

Dr. Luis E. Romero* Dra. Roxana Martínez**

*Residente de Tercer Año **Hemato Oncóloga Pediatra HMCR
Correspondencia: plasmaferesis81@gmail.com

Palabras Clave: neutropenia, fiebre, cáncer, tratamiento empírico
Key Words: neutropenia, fever, cancer, empirical treatment

La neutropenia se define como un recuento de neutrófilos menor 500 cel./mm^3 o neutrófilos entre 500-1000 células que disminuyen a menos de 500 células en menos de 24 horas, o aquellos pacientes en quienes se puede predecir que su recuento de neutrófilos puede caer a menos de 500

células/ mm^3 al iniciar la quimioterapia. Fiebre de ~~define como temperatura axilar igual o mayor 38.5°C ó 38°C mayor de una hora.~~^{1,2}

Abreviaciones

Bajo Riesgo	BR
Alto Riesgo	AR
Trasplante Autólogo	TA
Trasplante Alogénico	TAL
Cefalosporina Antl..Pseudomonas	CAS
Penicilinas Anti-Pseudomonas	PAS
Piperacilin / tazobactam	PIP/IAZO
Leucemia Aguda	LA

La neutropenia febril es un evento relativamente frecuente en pacientes pediátricos que reciben tratamiento para cáncer. A pesar de la mejora en la sobrevida de los pacientes, las infecciones aun permanecen como una causa común de muerte asociada a la quimioterapia^{a,4,5}.^a a pesar de los avances y conocimientos adquiridos en los últimos 40 años, la profilaxis y tratamiento empírico en estos pacientes está justificada. Por lo tanto se recomienda el inicio de antibióticos de amplia cobertura antibiótica como es el caso de antibióticos como los

P-lactámicos de amplio espectro, ya sea como monoterapia o de forma combinada con un aminoglucosido^{1,9} ya que se utiliza este ultimo para realizar un efecto de sinergismo y además se evita crear resistencia contra las bacterias gran negativas.

y además prevenir procesos infecciosos.^{1a,1516111}

Debido al riesgo de infección se han realizado varios estudios, con el fin de establecer una terapia profiláctica optima en estos pacientes, por lo cual se ha estudiado tanto regímenes de tratamiento, utilizando terapias combinadas como mono terapias, y además de la vías de administración tanto vía oral como vía endovenosa.³

Livadiotti y colaboradores realizaron un estudio en el cual se comparó la profilaxis de antibióticos vía oral como endovenosa, en pacientes con riesgo de desarrollar neutropenia. Se envió un cuestionario estandarizado a 49 salas de Hemato-Oncología en hospitales de Italia. El cuestionario fue hecho de acuerdo al riesgo de infección de los pacientes:

1: BR, 2:AR, 3: TA y 4: TAL. Los antibióticos más utilizados fueron amoxicilina / acido clavulánico (75%), y fluoroquinolonas 10-20%. En pacientes trasplantados el más usado fueron las quinolonas, el fluconazol fue el anti-fúngico más utilizado. Se comparó además la utilización de monoterapia versus terapia combinada. La terapia combinada fue la más utilizada en pacientes de AR y de BR, (81% y 57%) en el grupo de TA y de TAL, no

hubo diferencia {50%-45%}. Piperacilina/tazobactam, cefepime, ceftriaxona ceftazidime fueron utilizadas como monoterapia. Un amino glucósido + piperacilina/tazobactam o cefalosporina 3era generación fueron los más utilizados.³

En un meta-análisis realizado por Manji y col. en el cual se compararon el uso de penicilinas anti pseudomonas {PAS} versus cefalosporinas anti pseudomonas {CAS}, con o sin un amino glucósido, en pacientes con neutropenia febril. Se analizaron 51 regímenes de tratamiento, de los cuales se encontró que 19 de estos estudios incluían la penicilinas anti pseudomonas como terapia, de los cuales 4 como monoterapia y 15 combinada con un amino glucósido. De estos regímenes terapéuticos, las penicilinas anti-pseudomonas más utilizada fue la piperacilina /tazobactam en forma de monoterapia en un 16%. El resto de los regímenes de tratamiento (32 estudios) consistían en cefalosporinas anti-pseudomonas (CAS), de los cuales 20 en forma de monoterapia y 12 en forma combinada con un amino glucósido. La CAS más utilizada fue cefepime como monoterapia 32%, ceftazidime como monoterapia 25% y ceftazidime en combinación con amikacina en un 25%. Posteriormente se realizó una comparación entre los distintos regímenes de tratamiento y no se encontró diferencia en relación a falla de tratamiento como a mejoría de los pacientes tanto en los pacientes que utilizaron PAS como en los pacientes que utilizaron CAS, independientemente lo hayan utilizado como monoterapia como terapia combinada. A partir de este meta-análisis, podemos decir que los PAS y las GAS, ya sea de forma combinada con aminoglucoSIDO o como monoterapia, los resultados son similares en ambos esquemas, por lo tanto se pueden iniciar como tratamiento empírico en pacientes con neutropenia febril. Sin embargo hay que conocer la epidemiología y la resistencia de la bacteriología local, lo cual es importante de considerar al momento de iniciar una cobertura empírica.¹

En vista de los resultados obtenidos con el uso de las PAS y de las CAS, Emine Zengin, realizaron un estudio en el cual compararon la eficacia y seguridad del uso de la piperacilina/tazobactam y la combinación de PIP/TAZO, más amikacina en pacientes con neutropenia febril, con Leucemia Aguda (LA). En este estudio se incluyeron 49 niños y adolescentes con LA (19 niñas, 23 niños) con una media de edad de 3.5 meses a 19 años, 7 no fueron elegidos, ya que la fiebre se atribuyó a otras causas. En este estudio se definió como fallo terapéutico, como el retiro del tratamiento empírico y por lo tanto la introducción, de otro antimicrobiano debido a la falla en el control del proceso infeccioso.

En este estudio se reportaron 72 episodios de fiebre. En este estudio 37 episodios febriles fueron randomizados en el grupo de PIP/TAZO, y 35 episodios febriles fueron randomizados en el grupo de PIP/TAZO más amikacina.

El éxito sin modificación fue de 45.9%, con modificación fue de 35.1%, fallo del protocolo fue de 18.9%, duración del tratamiento, fue de 10 días en el grupo de PIP/TAZO, 42.9%, 37%, 20% y 12 días, en la terapia combinada respectivamente con una P>.⁰⁵

No hubo ninguna diferencia entre ambos grupos de pacientes en relación a la duración de la neutropenia y defervescencia de la fiebre. La terapia empírica fue sustituida en 6 y 5 episodios en el grupo de PIP/TAZO y la terapia combinada respectivamente. En este estudio la monoterapia con PIP/TAZO, fue efectiva y segura como terapia empírica de inicio, en pacientes con neutropenia febril con LA. Sin embargo se debe de vigilar el patrón de resistencia bacteriana local. Ahora bien la terapia combinada de PIP/TAZO más amikacina no demostró mejoría pero si se observó en este grupo de pacientes elevación de los niveles séricos de creatinina la cual fue de forma reversible. Con el presente estudio se demuestra la eficacia de la PIP/TAZO como monoterapia, y a partir de los hallazgos este

estudio no justifica la combinación con amikacina.¹⁴

Así como hay estudios en los cuales se ha estudiado antibióticos como CAS y PAS, también se ha estudiado el uso de las quinolonas como profilaxis en los pacientes con neutropenia. Los últimos estudios randomizados y meta-análisis realizados en adultos, han demostrado que el uso de las quinolonas disminuye el riesgo de infección en aquellos pacientes sometidos a quimioterapia, por lo tanto se recomienda su uso.^(19,20,21,22,23)

Pero hay estudios en los cuales se ha demostrado que una de los problemas que presentan los pacientes que tratados con quinolonas, es el aumento de la resistencia antimicrobiana.^{19,24,25} Hasta el momento no

es recomendado el uso de las quinolonas, debido a la falta de estudios clínicos aleatorizados controlados.

Por el momento solo se cuenta con estudios retrospectivos y estudios pilotos, en estos se ha demostrado que las quinolonas ha disminuido la incidencia de bacteriemia.^{25,26}

Además la Academia Americana de Pediatría aun no recomienda el uso de las quinolonas por riesgo al daño del cartilago, encontrado en estudios en animales.^{10,27,29,30}

Sin embargo se han usado de forma extensa en niños y adolescentes y aun no se demuestran efectos adversos.^{19,31,32}

En vista de los buenos resultados obtenidos en la población adulta se han realizado estudios en los cuales se ha comparado el efecto de las fluoroquinolonas como antibiótico profiláctico para reducir la fiebre en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia. Laoprasopwattana y colaboradores realizaron un estudio prospectivo randomizado doble-cego, placebo controlado, en 95 pacientes entre las edades de 3 meses a 18 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda y Linfoma.

De éstos pacientes 45 recibieron ciprofloxacina, como profilaxis a dosis de 20 mg/kg, y el grupo control 59 recibió un placebo. Además se les practicó un hisopado rectal para medir la resistencia de la flora bacteriana intestinal. Los resultados del estudio indicaron de que el grupo que recibió profilaxis con ciprofloxacina la incidencia de fiebre fue mucho más baja, de ellos 71 desarrollo neutropenia, la proporción de niños que desarrollaron fiebre fue mucho más baja en el grupo de los pacientes con ciprofloxacina en comparación con el grupo placebo, grupo 17/34 [50.0%] versus 27/37 [73.0%], con un intervalo de confianza de 95%, y con una P= 1.4. Por lo cual queda demostrado que la ciprofloxacina reduce la incidencia de fiebre en pacientes con LLA en la fase de inducción 50% vrs 73%.⁶

La fiebre en pacientes con linfoma o en aquellos pacientes en fase de consolidación de la quimioterapia.

Y además los resultado de los hisopados demostraron que los porcentajes de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, sensible a ciprofloxacina, fueron significativamente más bajos después del tratamiento, en el grupo de los pacientes con ciprofloxacina; por lo tanto se recomienda más estudios para valorar el riesgo beneficio en esto pacientes.

Debido a la necesidad de obtener más información y estudios que avalen el uso de las fluoroquinolonas en los pacientes oncológicos con neutropenia, Lillian Sung, y Col. realizaron un meta-análisis sobre fluoroquinolonas como tratamiento empírico en pacientes con neutropenia febril, tanto como monoterapia y terapia combinada. Obtuvieron 66 estudios, de los cuales, solo 10 fueron incluidos, todos estos estudios eran en pacientes de bajo riesgo.

Cinco de estos estudios se utilizaron la ciprofloxacina como monoterapia,^{29,33,34} otros 2 utilizaron ofloxacina y gatifloxacina como monoterapia^{10,35,36} y el resto consistía en combinación de fluoroquinolonas.²⁹

El riesgo de falla fue del 17% en el grupo de ciprofloxacina como monoterapia, del 17% en los pacientes que recibieron una fluoroquinolona (no ciprofloxacina), y del 24% en aquellos que recibieron un terapia combinada. En este estudio se demostró la eficacia de las fluoroquinolonas a corto plazo, aunque estos estudios solo se realizaron en pacientes de bajo riesgo. Las complicaciones reportadas en algunos de estos estudios en relación al uso de las quinolonas, fue por ejemplo en 3 de ellos que se reportó que un grupo de pacientes presento artralgias en rodilla, pero no artritis, según el reporte de estos estudios, a estos pacientes se les realizó un seguimiento por 6 meses, con control radiográfico. No se encontraron lesiones en los controles posteriores. En relación al uso de las fluoroquinolonas como tratamiento empírico en pacientes con neutropenia febril, hay poca literatura publicada, y entre los 10 estudios evaluados los resultados tienen un alto grado de éxito y no hubo muertes entre los 740 pacientes evaluados. Estos resultados son similares a otros estudios randomizados aleatorizados. Pero debemos de tomar en cuenta que los estudios publicados hasta el momento en relación al uso de la fluoroquinolonas y quinolonas en pacientes con neutropenia febril, han sido en pacientes de bajo riesgo. Pero a partir de dichos resultados se puede

asegurar y sugerir que las fluoroquinolonas puedan utilizarse de forma segura, en pacientes de bajo riesgo mientras la flora bacteriana local lo permita.²⁰.

Conclusión:

Como hemos visto hasta el momento hay una amplia gama de esquemas terapéuticos, (así como la vía de administración; vía oral, vía endovenosa) utilizados con el fin de prevenir los procesos infecciosos en pacientes con neutropenia. Se han utilizado antibióticos de amplia cobertura, ya sea como monoterapia o de forma combinada con un amino glucósido, como es el caso de los B-lactámicos, además se han utilizado otros antibióticos también de amplio espectro como ser las fluoroquinolonas también en forma combinada o monoterapia y hemos visto que los resultados varían en cada uno de los estudios. Pero lamentablemente a pesar de haber estudios con buenos resultados, hay otros en los cuales aun se discute cual es la mejor terapia para el tratamiento de los pacientes con neutropenia febril, ya sea la forma combinada, la mono terapia y el uso concomitante de un amino glucósido, por lo tanto lo recomendable por el momento; mientras se logra un consenso sobre el esquema terapéutico ideal, es iniciar tratamiento en base a la flora del hospital local.

Bibliografía:

1. E. Zengin et al. Piperacillin/ Tazobactam Monotherapy Versus Piperacillin /Tazobactam Plus Amikacin as Initial Empirical Therapy for Febrile Neutropenia in Children with Acute Leukemia; *Pediatric Hematology and Oncology*, 28:311-320, 2011.
2. Hughes et al. *Clin Infect Dis*. 2002;34:730-751; Hughes et al. *J Infect Dis*. 1990;161:381-396; Pizzo. *N Engl J Med*. 1999;341:893-900.
3. Livadiotti S, et al. A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centers: prophylaxis, empirical therapy and nursing prevention procedures of infectious complications. *Haematol*. (2012) 97¹:147-150.
4. Manuel Martinez-Albarran, MD. Col. Procalcitonine and C-Reactive Protein Serum Levels as Markers of Infection in a Pediatric Population With Febrile Neutropenia and Cancer.

5. Slats AM, et al. Causes of death---other than progressive leukemia-in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. *Leukemia*. 2005; 19:537-544.
6. Rubnitz JE, Lensing S, Zhou Y, et al. Death during induction therapy and first remission of acute leukemia in childhood: the St. Jude experience. *Cancer*. 2004; 101:1677-1684.
7. Funda Corapcioglu, MD, Cefepime versus ceftazidime + amikacin as empirical therapy for febril neutropenia in children with cancer: A Prospective Randomized Trial of the Treatment Efficacy and Cost: *Pediatric Hematology and Oncology*, 22: 59-70, 2005.
8. Hughes WT, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002; 34:730-751.
9. Klastersky J. Empirical antibiotic therapy in neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer*. 1993; 29:6-10.
10. Funda Corapcioglu, MD. Monotherapy with Piperacilina/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febril neutropenia In pediatric cancer patient: A Randomized Comparison: *Pediatric Hematology and Oncology*, 23:177-186, 2006.
11. Gaya H. Empirical therapy of infections in neutropenic patients. *Br J. Hematol*. 1998; 101:5-9.
12. Hung KC, et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empirical therapy for neutropenic fever in children with malignancy. *J Microbiol Immunol Infect*. 2003; 36:254-259.
13. Arif Manji, MD, A Meta-analysis of Antipseudomonal Penicillins and Cephalosporins in Pediatric Patients With Fever and Neutropenia, *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:353--359).
14. Emine Zengin, col piperacilina/tazobactam monoterapia versus piperacilina/tazobactam mas amikacina como terapia empirica inicial en pacientes con neutropenia febril con Leucemia Aguda. *Pediatric Hematology and Oncology*, 28:311-320, 2011.
15. Bodey GP, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1966; 64:328-340.
16. Schimpff S, et al. Empiric therapy with carbenicillin and gentamicin for febrile patients with cancer and granulocytopenia. *N Engl J Med*. 1971; 284: 1061-1065.
17. Pizza PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1323--1332.
18. Freifeld AG, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52:e56-e93.
19. Kamolwish Laoprasopwattana, MD,* ciprofloxacin reduces occurrence of fever in children with acute leukemia who develop neutropenia during chemotherapy, *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: e94-e98).
20. Imran H, Tleyjeh IM, Arndt CA, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Eur J Clin. Microbiol Infect Dis*. 2008; 27:53--63.

21. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med*. 2005;142(12Pt1):979-995.
22. Segal BH, Freifeld AG, Baden LR, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6:122-174.
23. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56-e93.
24. Kern WV, et al. Fluoroquinolone resistance of *Escherichia coli* at a cancer center: epidemiologic evolution and effects of discontinuing prophylactic fluoroquinolone use in neutropenic patients with leukemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24:111-118.
25. Carratalá J, Fernández-Sevilla A, Tubau F, et al. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis*. 1995;20:557-560; discussion 561.
25. Kurt B, Flynn P, Shenep JL, et al. Prophylactic antibiotics reduce morbidity due to septicemia during intensive treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2008;113:376--382.
27. Mullen CA, Nair J, Sandesh S, et al. Fever and neutropenia in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:59-65.
28. Bradley JS, Jackson MA; Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2011;128:e1034-e1045.
29. Lillian Sung, MD, PhD, Fluoroquinolones in Children With Fever and Neutropenia, A Systematic Review of Prospective Trials. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31: 431-435.
30. Grady R. Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:1128-1132.
31. Yee CL, Duffy C, Gerbino PG, et al. Tendon or joint disorders in children after treatment with fluoroquinolones or azithromycin. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:525--529.
32. Grady R. Safety profile of quinolone antibiotics in the pediatric population. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:1128-1132.
33. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer*. 1999;86:126--134.
34. Aquino VM, Herrera L, Sandler ES, et al. Feasibility of oral ciprofloxacin for the outpatient management of febrile neutropenia in selected children with cancer. *Cancer*. 2000;88:1710--1714.
35. Malik IA. Out-patient management of febrile neutropenia in indigent paediatric patients. *Ann Acad Med Singapore*. 1997;26:742-746.
36. Petrilli A, Altruda Carlesse F, Alberto Pires Pereira C. Oral gatifloxacin in the outpatient treatment of children with cancer fever and neutropenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:682-686.