



## Caracterización de los episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda

Karen Ducasse, José P. Fernández, Carmen Salgado, Ana M. Álvarez,  
Carmen L. Avilés, Ana Becker, Santiago Topelberg, Juan Tordecilla, Mónica Varas,  
Milena Villarroel, Tamara Viviani, Marcela Zubieta y María E. Santolaya

### Characterization of episodes of febrile neutropenia in children with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia

**Introduction:** Leukemia is the most common cancer in Chilean children. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is more prevalent and longer survival compared to acute myeloid leukemia (AML). **Aims:** To describe episodes of febrile neutropenia (FN) in children with AML, determining frequency of infections as agent, focus and evolution, comparing children with ALL episodes. **Method:** A prospective multicenter study. Children presenting with FN at six hospitals in Santiago, Chile, were invited to participate in two consecutive FONDECYT projects, from April 2004 to June 2011. All patients were uniformly evaluated, recording epidemiological, clinical and laboratory variables. Information regarding FN episodes of children with LMA and LLA was used to this study. **Results:** We evaluated 506 episodes of FN in children with leukemia: 173 children with AML and 333 in children with ALL. FN episodes in children with AML showed significantly greater depth and duration of neutropenia, febrile remained a > period of time and had a worse clinical outcome, as evidenced by > hemodynamic instability, > sepsis, CRP > 90 mg/L for a longer time, more days of hospitalization, > frequency of hospitalization in ICU, > bacteremia, mainly by *Streptococcus viridans* group, > change of antimicrobial treatment, > use of antifungal therapy. **Conclusions:** This study demonstrates that FN episodes in children with AML further evolve unfavorably, compared with episodes of FN in children with ALL. FN episodes in children with AML require a more aggressive diagnostic and therapeutic approach, related to its severity.

**Key words:** Leukemia, acute myeloid leukemia, acute lymphatic leukemia, febrile neutropenia

**Palabras clave:** Leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia linfática aguda, neutropenia febril.

**Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA),** Subcomité de Enfermedades Infecciosas, Santiago, Chile.  
**Universidad de Chile** Facultad de Medicina (JT, MV, MES). Programa de Formación de Especialistas en Infectología Pediátrica (KD). Programa de ayudantes alumnos (JPF).  
**Hospital Exequiel González Cortés** (CS, MZ).  
**Hospital Luis Calvo Mackenna** (MV, MES).  
**Hospital San Juan de Dios** (AMA, MV).  
**Hospital San Borja Arriarán** (CLA).  
**Hospital Sotero del Río** (AB, TV).  
**Hospital Roberto del Río** (ST, JT).

Financiado por FONDECYT 1040907, 1090194

Recibido: 25 de octubre de 2013  
Aceptado: 20 de marzo de 2014

#### Correspondencia a:

María Elena Santolaya de Pablo  
msantola@med.uchile.cl

### Introducción

El cáncer es la primera causa de muerte por enfermedad en niños entre 5 y 15 años en el mundo<sup>1</sup>. La incidencia esperada de cáncer a esta edad es de 110-150/10<sup>6</sup> niños por año<sup>2</sup>, algo más frecuente en varones, siendo el cáncer más frecuente la leucemia, que corresponde a 35-40% de todos los casos de cáncer a esta edad<sup>2</sup>.

En Chile, el informe del Registro Nacional Poblacional de Cáncer Infantil del año 2007, dependiente del Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud, reveló una incidencia de leucemias de 42,7/10<sup>6</sup> menores de 15 años de edad/año. Desde el inicio del funcionamiento del Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas (PINDA) en Chile, en 1988, se estima un promedio de 100-110 casos nuevos de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y 30 de leucemia mieloide aguda (LMA) por año.

La tasa de supervivencia a cinco años de los distintos tipos de leucemia ha mejorado sustancialmente en las últimas

décadas, así, en los años 60 un niño con leucemia tenía 5% de posibilidad de supervivencia a cinco años; a fines de los 70, 50% en LLA y rara vez un niño con LMA sobrevivía<sup>3</sup>. En el período 1990-2000 las tasas de supervivencia de leucemias se hicieron similares al comparar los resultados de E.U.A., Europa y Chile. En nuestro país, según datos del PINDA del año 2005, la tasa de supervivencia a cinco años de LLA en niños bajo 15 años de edad, fue de 73% y la de LMA de 50%<sup>1</sup>. Pese al tratamiento de quimioterapia (QT) empleado por el grupo PINDA en niños con LMA, (igual al utilizado en Europa y E.U.A.), 30% de los niños experimentan recaída de la enfermedad y 10% no responden a la QT<sup>4</sup>. La menor tasa de supervivencia en pacientes con LMA se debe además a efectos tóxicos y morbi-mortalidad asociados a los agresivos esquemas de QT necesarios para intentar curar esta patología<sup>3</sup>.

Debido a la neutropenia profunda y prolongada secundaria a la QT<sup>5</sup>, las infecciones bacterianas y fúngicas son la mayor causa de morbi-mortalidad en pacientes con LMA, lo que se refleja en prolongados períodos de hospitalización, aumento del uso de antimicrobianos de



amplio espectro, aparición de resistencia antimicrobiana e incremento de sobre-infecciones asociadas<sup>6-8</sup>.

El objetivo de este estudio fue describir los episodios de neutropenia febril (NF) en pacientes bajo 18 años de edad, con LMA, determinando la frecuencia de infecciones según agente, foco infeccioso y evolución clínica, comparándolos con los observados en niños con LLA.

## Pacientes y Métodos

### Diseño global del estudio

Estudio prospectivo, multicéntrico. Los pacientes con NF en tratamiento con QT que consultaron en uno de los seis hospitales del grupo PINDA de la Región Metropolitana (Hospital Luis Calvo Mackenna, Roberto del Río, Sótero del Río, San Juan de Dios, Exequiel González Cortés y San Borja Arriarán) entre abril de 2004 y junio de 2011 fueron invitados a participar en dos sucesivos proyectos FONDECYT: 1040907 y 1090194. Luego que sus padres/representantes legales firmaron consentimiento informado, y los propios pacientes mayores de 10 años su asentimiento, ingresaron a los protocolos descritos, que recogieron de manera sistemática y en hojas de registro *ad-hoc* la información epidemiológica, clínica y de laboratorio relativa a cada episodio de NF. Posteriormente, se extrajo de la base de datos la información correspondiente a los pacientes con LMA y LLA seleccionados para este estudio. Se excluyeron del análisis los episodios de NF de pacientes con recaída de ambas patologías.

### Variables de estudio

Las variables obtenidas fueron las siguientes:

- Al ingreso: edad, género, esquema de QT, número de días desde la última QT, antecedente de profilaxis antimicrobiana, horas de fiebre previo al ingreso, recuento absoluto de neutrófilos (RAN), recuento absoluto de monocitos (RAM), concentración de hemoglobina, recuento de plaquetas y valor de Proteína C reactiva (PCR).
- Durante la evolución y al egreso: N° de días de fiebre, foco clínico de infección, hipotensión arterial, sepsis, hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), número de días de hospitalización, número de días de neutropenia  $< 500/\text{mm}^3$  y  $< 100$ , número de días de PCR  $> 90 \text{ mg/L}$ , aislamiento microbiológico, estudio de susceptibilidad y origen del aislado, número de esquemas antimicrobianos empleados, presencia de infección fúngica y viral, uso de tratamiento anti fúngico y antiviral, mortalidad.

### Estudio microbiológico

En todos los niños con episodios de NF se realizó a su ingreso hemocultivos periféricos y centrales (en el caso que existiera catéter venoso central-CVC) y urocultivo.

Se tomaron muestras para otros cultivos específicos según las manifestaciones clínicas del paciente (coprocultivo, cultivo de secreción traqueal, de líquido cefalorraquídeo, de tejidos blandos).

Para el análisis de los hemocultivos se utilizó técnica automatizada Bact Alert, disponible en cada hospital. Las infecciones de etiología viral incluidas en este análisis fueron las que tenían confirmación diagnóstica, por detección de antígenos, anticuerpos o material genético a través de reacción de polimerasa en cadena (RPC). No se requirió diagnóstico microbiológico en los casos de infección por virus varicela zoster, en que el diagnóstico clínico se consideró suficiente. Las infecciones fúngicas incorporadas en este estudio fueron infecciones fúngicas invasoras (IFI) clasificadas como probadas y probables, según la clasificación de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC)<sup>9</sup>. Se excluyeron las IFI posibles.

### Definiciones

**Neutropenia:** Recuento absoluto de neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$  o  $< 1.000/\text{mm}^3$  si se esperara una disminución a  $< 500/\text{mm}^3$  en las siguientes 24-48 h.; **Fiebre:** una toma de temperatura axilar  $> 38,5^\circ\text{C}$  o dos tomas  $> 38^\circ\text{C}$  separadas al menos por una hora.

**Foco infeccioso:** Localización de la infección en algún parénquima específico, catalogado al egreso de cada episodio de NF en uno de los siguientes: bacteriemia, sepsis, infección relacionada a CVC, infección respiratoria alta/baja, digestiva alta/baja, piel y tejidos blandos, urinario y otros. **Neutropenia febril con alto riesgo** de infección bacteriana invasora (IBI): episodio de NF que cumpliera uno de los siguientes criterios: diagnóstico de LMA, presencia de hipotensión arterial, PCR  $\geq 90 \text{ mg/L}$ , o los siguientes dos criterios: número de días desde el último ciclo de QT  $\leq 7$ , recuento de plaquetas  $< 50.000/\text{mm}^3$ <sup>10</sup>.

**Aislamiento desde sitio estéril:** Aislamiento de un microorganismo desde sangre, sitio de inserción de CVC, orina, lavado bronco-alveolar, líquido cefalorraquídeo.

**Cambio de antimicrobiano:** Ajuste a esquema de mayor espectro bacteriano. No se consideró un cambio de antimicrobiano la de-escalación antimicrobiana ni el paso a antimicrobianos orales manteniendo o acotando el espectro de acción.

### Análisis estadístico

Se realizó análisis comparativo de variables obtenidas en pacientes con LMA versus LLA. Las variables continuas se expresaron en medianas con sus respectivos percentiles 25-75. El análisis estadístico se realizó mediante programa SigmaStat. Se utilizó  $\chi^2$  con corrección de Yates para correlación de variables categóricas mediante programa GraphPad calculator. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,01$ .



## Resultados

### Características de los pacientes

Durante el período de estudio (abril de 2004-junio de 2011) hubo 506 episodios de NF en niños con leucemia, 173 en niños con LMA y 333 en pacientes con LLA, correspondientes a 76 y 204 pacientes, respectivamente. La mediana de edad fue de 9 años (p25-75: 3,1 años-12 años) en los niños con LMA y de 5,1 años (p25-75: 3-8 años) en los niños con LLA, (p: NS), con un predominio de género masculino en ambos grupos: LMA 63%, LLA 53%, (p: NS). Todos los episodios de NF de pacientes con LMA y 245/333 (73,5%) de los episodios de NF de pacientes con LLA fueron catalogados como de alto riesgo de IBI.

Las variables de ingreso significativamente diferentes entre ambos grupos fueron el número de días desde la última QT, RAN y PCR, siendo mayor el número de días desde la última QT, menor el RAN y mayor la PCR de ingreso en el grupo con LMA. Los últimos ciclos de QT previos a los episodios de NF fueron intensificación (28%), HAM (22%) y consolidación (21%) en LMA y Protocolo I (31%), Protocolo II (23%) y Protocolo III (10%) en LLA. La profilaxis antimicrobiana, excluyendo cotrimoxazol, fue usada previo a 32,9% de los episodios en niños con LMA y a 15,2% de los episodios en niños con LLA (p < 0,001), destacando la profilaxis con β-lactámicos, utilizada previo a 40 episodios (23,1%) versus 6 episodios (1,8%) en niños con LMA y LLA, respectivamente (p < 0,001) (Tabla 1).

### Evolución de los episodios de NF

En el grupo de episodios de NF en pacientes con LMA se vio mayor número de días de fiebre, mayor frecuencia de hipotensión arterial y de sepsis, hospitalizaciones más prolongadas, mayor frecuencia de hospitalización en UCI, mayor N° de días de permanencia en UCI, mayor N° de días con RAN < a 100/mm<sup>3</sup> y < a 500/mm<sup>3</sup>, mayor N° de días con PCR > 90 mg/L. La frecuencia de sepsis fue de 27,7% en el grupo con LMA y de 12,9% en el grupo de LLA, P < 0,001, con tendencia a mayor mortalidad en el grupo de LMA (3%) versus 1,2% en los pacientes con LLA (p: NS) (Tabla 2).

### Foco infeccioso

Se encontró un foco infeccioso en 70% en el grupo con LMA y 76,5% en el grupo con LLA (p: NS). Los focos más frecuentes en LMA fueron: bacteriemia (23%), respiratorio (27%) y digestivo (25%), y en LLA respiratorio (41%), digestivo (28%) y bacteriemia (13%) (Figura 1).

### Infecciones bacterianas y uso de antimicrobianos

De las infecciones identificadas en ambos grupos, las más frecuentes fueron de etiología bacteriana. Se

Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio de ingreso en 280 niños con 506 episodios de neutropenia febril, en pacientes con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda

Variable	LMA	LLA	p
N° episodios de NF	173	333	
N° pacientes	76	204	
Edad (años). Mediana (pc 25-75)	9 (3,1-12)	5,1 (3-8)	0,04
Género (% masculino)	63%	53%	0,30
N° días última QT-inicio fiebre. Mediana (pc 25-75)	7 (4-10)	5 (2-7)	< 0,001
RAN/mm <sup>3</sup> Mediana (pc25-75)	0 (0-33)	26 (0-180)	< 0,001
PCR (mg/L). Mediana (pc25-75)	50 (20-106)	47 (23-107)	0,001
% uso de profilaxis con β-lactámicos	23,1%	1,8%	< 0,001

LMA: leucemia mieloide aguda. LLA: leucemia linfoblástica aguda.

Tabla 2. Evolución durante la hospitalización de 506 episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda

Variable	LMA	LLA	P
N° días de fiebre. Mediana (pc 25-75)	3 (2-7)	2 (1-4)	< 0,001
Hipotensión arterial; n (%)	44 (25,4%)	43 (12%)	< 0,001
% de sepsis	27,7%	12,9%	< 0,001
Días de hospitalización. Mediana (pc 25-75)	12 (8-16)	8 (6-11)	< 0,001
% Ingreso a UCI	25,4%	10,2%	< 0,001
Días en UCI Mediana (pc 25-75)	5 (3-7)	4 (2-6)	0,325
Días con RAN < 100/mm <sup>3</sup> . Mediana (pc 25-75)	6 (3-9)	3 (1-5)	< 0,001
Días con RAN < 500/mm <sup>3</sup> . Mediana (pc 25-75)	8 (5-12)	5 (3-7)	< 0,001
Días con PCR > 90 mg/L. Mediana (pc 25-75)	3 (0-5)	1 (0-3)	< 0,001
Mortalidad n (%)	4 (3%)	4 (1,2%)	0,576

LMA: leucemia mieloide aguda. LLA: leucemia linfoblástica aguda.

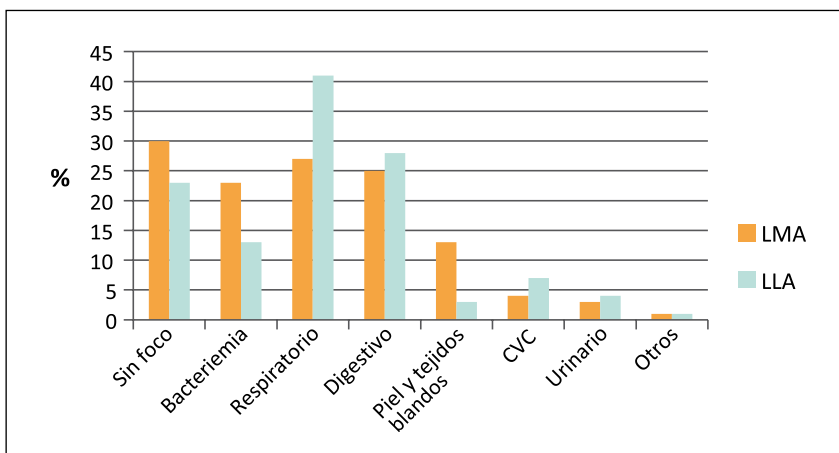


Figura 1. Focos infecciosos encontrados en 506 episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda.



Tabla 3. Microorganismos aislados en sangre en los 506 episodios de neutropenia febril en niños con leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda

Microorganismo	LMA	LLA	p
n de episodios de NF	173	333	
<i>Streptococcus</i> grupo <i>viridans</i>	19	4	< 0,001
<i>Staphylococcus</i> coagulasa negativa	6	17	0,478
<i>Escherichia coli</i>	8	9	0,402
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	12	0,385
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	2	0,018
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	1	0,094
<i>Enterococcus faecium</i>	3	2	0,461
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	4	0,363
<i>Citrobacter freundii</i>	1	1	0,638
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	2	0,786
<i>Salmonella</i> grupo D	0	1	0,471
<i>Serratia marcescens</i>	0	1	0,471
<i>H. influenzae</i>	0	1	0,471
Total de aislados	51	57	-

LMA: leucemia mieloide aguda. LLA: leucemia linfoblástica aguda.

aisló una bacteria desde sitio estéril en 40,5 y 24,7% de los episodios de NF en LMA y LLA, respectivamente ( $p < 0,001$ ). La Tabla 3 muestra las bacterias aisladas desde sangre en ambos grupos; las especies más frecuentes en episodios de NF en niños con LMA fueron *Streptococcus* grupo *viridans* y enterobacterias: *Escherichia coli* y *Enterobacter cloacae*; y las especies más frecuentes en los niños con LLA fueron *Staphylococcus* coagulasa negativa, *Staphylococcus aureus* y *E. coli*. Hubo diferencia significativa sólo en el aislamiento de *S. grupo viridans*, mayor en el grupo con LMA ( $p < 0,001$ ).

*Streptococcus* grupo *viridans* mostró susceptibilidad *in vitro* de 26% a penicilina en pacientes con LMA y de 50% en niños con LLA. La susceptibilidad a oxacilina fue de 69,5% en el caso de *S. aureus* y de 25% para *S. coagulasa negativa*. Para bacilos gramnegativos, *E. coli* mostró susceptibilidad a amikacina de 90% y de 77% para cefalosporinas de 3° generación; *Klebsiella pneumoniae* tuvo 66% de susceptibilidad a amikacina, 33% a cefalosporina de 3° generación y 100% a carbapenémicos. Por último, para *Pseudomonas aeruginosa*, la sensibilidad a amikacina fue de 64%, 50% a cefalosporina de 3° generación, 71% a ciprofloxacina y 78% a carbapenémicos.

El uso de solo un esquema de antimicrobianos ocurrió en 27,7% en LMA y en 61,8% en LLA ( $p < 0,001$ ). La mediana de días de cambio del primer esquema antimicrobiano en el grupo con LMA fue de 1 día (p25-75: 1-2) y para LLA fue de 2 días (p25-75: 1-4 días) (p: NS).

### Infecciones virales y uso de antivirales

En el grupo con LMA, se diagnosticó una infección viral en 19 episodios de NF (11%) y en LLA en 36 episodios (10%), (p: NS). Para el caso de LMA las etiologías fueron virus respiratorio sincicial (VRS) (n: 6), parainfluenza (n: 4), VRS más influenza A (n: 1), varicela (n: 1), adenovirus (ADV) (n: 1) y rotavirus (n: 1). En el grupo con LLA los agentes virales fueron: VRS (n: 11), influenza (n: 7), parainfluenza (n: 5), ADV (n: 5), herpes zoster (n: 3), varicela (n: 2), rotavirus (n: 2), y herpes simplex (n: 1).

El uso de antivirales tanto empírico como de tratamiento, se utilizó en 16 episodios de NF (9,2%) en niños con LMA versus 51 episodios (15,3%) en LLA, (p: NS). Los antivirales utilizados fueron oseltamivir, aciclovir, valaciclovir y ganciclovir.

### Infecciones fúngicas y uso de antifúngicos

Las etiologías encontradas fueron: *Candida*, *Aspergillus*, *Zygomycetes* y *Pneumocystis jiroveci*. Se diagnosticaron 8 IFI en el grupo con LMA (4,6%) y 6 en el grupo con LLA (1,8%), (p: NS). En el grupo de LMA las IFI fueron: ectima cutáneo por *Aspergillus flavus* (n: 1), mucormicosis nasofaríngea (n: 1), aspergilosis probables (n: 2, nódulo pulmonar, galactomanano +), candidiasis sistémicas (n: 3), infección del tracto urinario por *Candida* spp (n: 1). En el caso de LLA, las IFI fueron: candidiasis sistémicas (n: 4) e infecciones por *P. jiroveci* detectados en LBA (n: 2).

Se utilizaron antifúngicos sistémicos, tanto empíricos como terapéuticos, en 60 episodios de NF (34,6%) en el grupo de LMA y en 47 episodios (14,1%) en el grupo con LLA ( $p < 0,001$ ). En el grupo con LMA se utilizó anfotericina B deoxicolato en 41 episodios de NF (36 empírico y 5 terapéutico). La mediana de duración del esquema empírico fue de 8 días (2-23 días) y la del esquema terapéutico de 14 días (3-23 días). Fluconazol fue usado en 8 episodios, (6 empírico y dos terapéutico), con mediana de duración de cuatro días (2-10 días) y 13 días (4-21). Voriconazol fue utilizado en 8 casos, 6 como esquema empírico, con mediana de 7,5 días (1-16 días) y dos como tratamiento, con mediana de 30 días (8-42). Equinocandinas fueron utilizadas en dos esquemas de tratamiento, por 26 días y 35 días y no se usaron como terapia empírica. En un paciente se utilizó esquema terapéutico bi-asociado de anfotericina B deoxicolato + posaconazol por 19 días.

En el grupo con LLA, el antifúngico más utilizado fue fluconazol, en 30 episodios de NF, 16 en forma empírica y 14 como esquema de tratamiento, el uso empírico por 5,8 días (1-10 días) y terapéutico por 4,9 días (2-13 días); luego anfotericina B deoxicolato en 14 episodios, 13 de ellos en forma empírica por 13,6 días (2-22 días) y en un caso como tratamiento por 9 días; y voriconazol fue



utilizado en tres casos, dos como esquema empírico por 23,5 días (6-41 días) y uno como tratamiento por 20 días.

### Infecciones parasitarias

El único agente encontrado fue *Cryptosporidium parvum*, aislado en deposiciones de tres pacientes, dos con LMA y uno con LLA.

## Discusión

En este estudio prospectivo y multicéntrico, se pudo objetivar la mayor frecuencia y gravedad de las infecciones ocurridas en pacientes con diagnóstico de LMA, lo cual es concordante con la revisión de la literatura científica<sup>5-7</sup>, dado principalmente por la mayor intensidad de los esquemas de QT recibidos, lo que provoca períodos de neutropenia más prolongados y profundos<sup>4</sup>. Según las variables evaluadas, los pacientes con episodios de NF en el contexto del tratamiento de una LMA presentaron mayor duración y profundidad de la neutropenia comparado con pacientes con LLA, se mantuvieron febriles por un mayor período de tiempo, y presentaron una peor evolución clínica, evidenciada por mayor inestabilidad hemodinámica, mayor presencia de sepsis, marcadores de inflamación alterados por un período más prolongado, más días de hospitalización y mayor frecuencia de hospitalización en UCI. Pese a todo lo anterior, la mortalidad relacionada a los episodios de NF, si bien tuvo una tendencia a ser mayor en el grupo de LMA (3 vs 1,2%), no presentó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos<sup>1,3</sup>. La tendencia a fallecer más en el grupo de niños con LMA se podría explicar por la existencia de otras causas de mortalidad descritas en este grupo de pacientes, como hemorragias masivas (específicamente en LMA M3), alteraciones hidroelectrolíticas, disfunción renal y compromiso neurológico<sup>8</sup>.

En el análisis etiológico, destacó la mayor confirmación microbiológica, además del mayor porcentaje de bacteriemia en el grupo de LMA, lo que se condice con la mayor gravedad de los cuadros infecciosos. En la etiología bacteriana, destacó el alto aislamiento de *S. grupo viridans* en pacientes con LMA, probablemente relacionado a la mayor presencia de mucositis oral por el uso de altas dosis de ara-C, que permiten la traslocación bacteriana de este agente, destacando su baja susceptibilidad a penicilina, lo que permite cuestionar el uso de profilaxis con antimicrobianos  $\beta$ -lactámicos (amoxicilina) utilizado en este grupo de pacientes durante su QT de inducción. Es importante además comentar el hallazgo que sólo 27,7% de los niños con NF en el grupo con LMA mantuvieron el primer esquema antimicrobiano utilizado que, según recomendaciones nacionales, contiene una cefalosporina de tercera generación con actividad anti *Pseudomonas*, con o

sin un aminoglucósido, a lo que se asocia un  $\beta$ -lactámico con acción anti *Staphylococcus* (cloxacilina)<sup>11</sup>. La alta representación de *S. grupo viridans* en este grupo, con el perfil de susceptibilidad descrito, fundamentaría la utilización de vancomicina en el esquema triasociado de inicio en este grupo. Esta recomendación no se justificaría en los pacientes con NF y LLA, con menor representación de cocáceas grampositivas resistentes en que el esquema empírico inicial se mantuvo sin variación en 61,8% de los casos.

La frecuencia de IFI encontradas en pacientes con LMA (4,6%) fue similar a la encontrada en estudios nacionales previos (5,8%), que involucraban todos los episodios de NF, incluyendo IFI probadas, probable y posibles<sup>12</sup>, estas últimas excluidas de este análisis. Destacó además el amplio uso de antifúngicos en los episodios de NF en niños con LMA, la mayor parte de tipo empírico, esto debido a la mayor duración de fiebre y neutropenia, lo cual condujo, siguiendo recomendaciones internacionales<sup>10,13</sup>, a adicionar terapia empírica antifúngica después del 4º día de evolución desfavorable en niños con NF. La baja demostración de IFI y el alto uso de terapia empírica antifúngica en estos pacientes, con la toxicidad asociada a su sobre uso, lleva a la necesidad avanzar en el desarrollo de protocolos prospectivos, que propongan estrategias de manejo diagnóstico y terapéutico con mayor racionalidad en este grupo de pacientes.

Las infecciones virales encontradas en ambos grupos de pacientes podrían ser no representativas del total existente, dado que su diagnóstico se realizó mediante métodos tradicionales, no utilizando biología molecular, que presenta mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico viral. Además la búsqueda de agentes virales no se realizó en todo el universo de pacientes, sino sólo en los con sintomatología sugerente, lo que constituyó una deficiencia de este análisis y nos hace plantear la necesidad de protocolos futuros que evalúen la frecuencia y el significado clínico de las infecciones virales en niños con cáncer y NF.

En conclusión, este estudio demostró que los episodios de NF en niños con LMA evolucionaron en mayor medida en forma desfavorable, comparado con episodios de NF en niños con LLA, lo que se tradujo en mayor duración de fiebre, mayor presencia de hipotensión arterial y sepsis, con el consecuente mayor ingreso a UCI y duración de la hospitalización, mayor período de neutropenia, mayor presencia de infecciones documentadas microbiológicamente y mayor uso de terapias antimicrobianas y antifúngicas. Estos hallazgos nos llevan a sugerir un manejo más agresivo de los episodios de NF en niños con LMA, que debe incluir una consulta precoz, toma oportuna de exámenes, pronta hospitalización, monitoreo clínico y de laboratorio estricto y uso de terapia antimicrobiana empírica que incluya glucopéptidos ampliando la cobertura



hacia *S. grupo viridans* no susceptible a penicilina, con la consecuente de-escalación posterior una vez cumplidas las primeras 72 h de evolución clínica y conocidos los aislados microbiológicos y su perfil de susceptibilidad.

## Resumen

**Introducción:** En Chile, la leucemia es el cáncer más frecuente en niños, siendo las dos principales leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia mieloide aguda (LMA). **Objetivo:** Describir los episodios de neutropenia febril (NF) observados en niños con LMA, determinando la frecuencia de infecciones según agente, foco y evolución, comparándolos con episodios de niños con LLA. **Método:** Estudio prospectivo, multicéntrico. Pacientes < de 18 años con NF que consultaron en uno de los seis hospitales del grupo PINDA de Santiago, Chile (abril de 2004-junio de 2011), enrolados en dos sucesivos proyectos FONDECYT. Se recogió de manera sistemática la información epidemiológica, clínica y de laboratorio relativa a cada episodio de NF; posteriormente se extrajo

de la base de datos la información correspondiente a los pacientes con LMA y LLA. **Resultados:** Se evaluaron 506 episodios de NF en niños con leucemia: 173 en niños con LMA y 333 en niños con LLA. Los episodios de NF en niños con LMA presentaron significativamente mayor duración e intensidad de la neutropenia, se mantuvieron febriles por un mayor período de tiempo y presentaron una peor evolución clínica, evidenciada por mayor inestabilidad hemodinámica, mayor frecuencia de sepsis, PCR > 90 mg/L por un período más prolongado, más días de hospitalización, mayor frecuencia de hospitalización en UCI, mayor presencia de bacteriemia, principalmente por *Streptococcus* grupo *viridans*, mayor número de cambio de esquemas antimicrobianos y mayor uso de antifúngicos, particularmente de tipo empírico. **Conclusiones:** Este estudio demuestra que los episodios de NF en niños con LMA evolucionan en mayor medida en forma desfavorable, comparado con episodios de NF en niños con LLA. Los episodios de NF en niños con LMA requieren un enfoque diagnóstico y terapéutico más agresivo, relacionado a su gravedad.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Campbell M, Salgado C, Varas M. Guía Clínica 2010 Leucemia en personas menores de 15 años. MINSAL 2010, 1-40.
- 2.- Parkin D M, Kramarova E, Draper G. The international incidence of childhood cancer. IARC Scientific Publications 1998; Vol II N° 144.
- 3.- Molgaard-Hansen L, Mottonen M, Glosdi H. Early and treatment-related deaths in childhood acute myeloid leukaemia in the Nordic countries: 1984-2003. Br J Haematol 2012; 51: 447-59.
- 4.- Salgado C, Becker A, Campbell M. Protocolo nacional para el tratamiento de la leucemia mieloblástica aguda. MINSAL. PINDA 2006.
- 5.- Gupta A, Singh M, Singh H. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. Med Oncol 2010; 27: 1037-45.
- 6.- Sung L, Lange B, Gerbing R. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. Blood 2007; 110: 3532-9.
- 7.- Sung L, Gamis A, Alonzo T. Infections and association with different intensity of chemotherapy in children with acute myeloid leukemia. Cancer 2009; 115: 1100-8.
- 8.- Inaba H, Fan Y, Pounds S. Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hiperleukocytosis. Cancer 2008; 113: 522-9.
- 9.- De Pauw B, Walsh T, Donnelly P. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008; 46: 1813-21.
- 10.- Santolaya M E, Rabagliatti R, Bidart T, Payá E, Guzmán A M, Morales R, et al. Consenso nacional: manejo racional del paciente con neutropenia y fiebre. Rev Chilena Infectol 2005; 22: S79-S113.
- 11.- Paganini H, Santolaya M E. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chilena Infectol 2011; S10-38.
- 12.- Villarroel M, Aviles C, Silva P, Guzmán A M, Poggi H, Alvarez A M, et al. Risk factor associated with invasive fungal disease in children with cancer and febrile neutropenia. A prospective multicenter evaluation. Pediatr Infect Dis J 2010; 29: 1-5.
- 13.- Dvorak C, Fisher B, Sung L. Antifungal prophylaxis in pediatric Hematology/Oncology: new choices & new data. Pediatr Blood Cancer 2012; 59: 21-6.