

# Infecciones en el paciente con neoplasia oncohematológica: neutropenia febril y otros síndromes infecciosos

M. del C. Suárez y J. Saavedra Lozano

## ■ NEUTROPENIA FEBRIL

### Concepto

Los nuevos tratamientos contra las neoplasias en pediatría han supuesto un gran avance en el abordaje de estas patologías. Sin embargo, estas estrategias terapéuticas tienen importantes efectos secundarios en múltiples tejidos, como pelo, piel, mucosas o células hematopoyéticas. La supresión de la médula ósea produce períodos intermitentes de leucopenia (neutropenia y linfopenia), anemia y trombopenia, de diferente gravedad y duración. El desarrollo de infecciones graves (IG) durante estos episodios de neutropenia está muy aumentado, siendo la mayor causa de morbilidad en niños con cáncer. Estos pacientes podrían, además, desarrollar IG sin neutropenia, tanto por la alteración de su inmunidad como por la presencia de catéteres venosos centrales (CVC).

A continuación se definen algunos términos:

Se considera **fiebre** en situación de neutropenia a la temperatura oral o equivalente central 1)  $\geq 38,3$  °C en una ocasión; 2)  $\geq 38$  °C al menos 4 horas, o 3) dos temperaturas consecutivas  $\geq 38$  °C de 1 hora de duración en un período de 12 horas (o tres episodios en 24 horas).

En estos niños, la toma rectal de temperatura está contraindicada por el riesgo de daño en la mucosa e infección posterior o bacteriemia, especialmente si existe mucositis. Además, los niños con neutropenia pueden no desarrollar fiebre ante una infección, debiendo existir un alto índice de sospecha ante clínica sugestiva, como hipotermia, hipotensión o alteración del nivel de conciencia.

Se define como **neutropenia** grave un número de neutrófilos  $< 500/\text{mm}^3$ , o  $< 1.000/\text{mm}^3$

si se espera un descenso por debajo de  $500/\text{mm}^3$  en 48 horas (normalmente, tras quimioterapia [QT] los últimos 10 días). El máximo riesgo de desarrollar una IG tiene lugar con una cifra  $< 100$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$ .

Los **indicadores de recuperación medular** son aquellos parámetros sanguíneos que, de una manera indirecta, prevén una pronta recuperación de los leucocitos circulantes, incluyendo los neutrófilos: aumento de monocitos o plaquetas, presencia de precursores mieloides inmaduros, fracción de reticulocitos y, según algunos autores, la suma de neutrófilos y monocitos  $> 100\text{-}500/\text{mm}^3$ .

### Etiología y epidemiología

El 80 % de los pacientes con neoplasias oncohematológicas presentarán algún episodio de neutropenia febril (NF) en relación con alguno de los ciclos de QT a los que sean sometidos y, al menos la mitad de estos casos, van a deberse a una infección, evidente u oculta, aislándose algún microorganismo en el 10-30 % de los casos. En los episodios con alto riesgo de IG (NFAR), se obtienen cultivos positivos en el 50 % de los casos (especialmente del hemocultivo), mientras que en los episodios de bajo riesgo (NFBR) esta recuperación es del 1-2 %. Las infecciones documentadas clínicamente se producen en el 20-30 % de las NF, especialmente en el tracto gastrointestinal, los pulmones y la piel (véase el apartado **Síndromes infecciosos frecuentes en niños con cáncer**).

En todo niño con NF siempre deben considerarse causas no infecciosas de fiebre, como la respuesta a la QT (p. ej., arabinósido de citosina [Ara-C]), el síndrome de lisis tumoral, la transfusión de hemoderivados o el injerto de

TABLA 1-1. Etiología microbiológica más frecuente en niños con neutropenia febril

	Bacterias	Virus <sup>1</sup>	Hongos
<b>Frecuentes</b>	<i>Staphylococcus</i> coagulasa-negativos <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus</i> del grupo Viridans <sup>2</sup> <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Serratia</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	VHS VHH-6 CMV	<i>Candida</i> <sup>3</sup>
<b>Menos frecuentes</b>	Otras enterobacterias <i>Enterococcus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Corynebacterium</i>	Virus respiratorios <sup>4</sup> VVZ VEB	<i>Aspergillus</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Fusarium</i> <i>Zygomycetos</i>
<b>Raros</b>	<i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i> <sup>5</sup> , <i>Bacillus</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Burkholderia cepacia</i>	Adenovirus Parvovirus B19	<i>Trichosporon</i> <i>Scedosporium</i> <i>Alternaria</i> <i>Malassezia furfur</i>

<sup>1</sup>Son frecuentes las reactivaciones virales.

<sup>2</sup>Especialmente *S. mitis* y *S. sanguis*.

<sup>3</sup>Existe un aumento de la incidencia de *Candida no albicans*, especialmente si existe profilaxis con fluconazol.

<sup>4</sup>Especialmente en época epidémica. Estudios recientes encuentran aislamiento de virus respiratorios hasta en un 30-50%.

<sup>5</sup>*C. septicum* implicado en fascitis necrosante. Otras infecciones por anaerobios: colitis pseudomembranosa (*C. difficile*) y gingivostomatitis necrosante.

CMV, citomegalovirus; VEB, virus de Epstein-Barr; VHH, virus herpes humano; VHS, virus herpes simple; VVZ, virus varicela zóster.

un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

Hasta el 90 % de los microorganismos identificados en IG son bacterias, especialmente de la flora endógena del paciente y, en menor medida, del medio hospitalario. *Staphylococcus* coagulasa-negativo es el microorganismo más frecuentemente aislado en hemocultivos en niños, seguido de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, siendo menos frecuente el aislamiento de otras enterobacterias y bacilos Gramnegativos no fermentadores (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas*). Algunos estudios detectan > 10 % de *Streptococcus* del grupo Viridans (SGV). En la [tabla 1-1](#) se exponen los microorganismos más frecuentemente aislados en pacientes con NF.

Los avances en las técnicas diagnósticas han permitido reconocer a los virus como agentes etiológicos significativos en los episodios de NF. En niños con leucemia, el virus herpes simple

(VHS) y varicela zóster (VVZ) son los patógenos virales más frecuentemente implicados. Otros virus causantes de importante morbilidad en estos pacientes son citomegalovirus (CMV), herpes humano tipo 6 (VHH-6), virus de Epstein-Barr (VEB), parvovirus B19, adenovirus y enterovirus. La incidencia de estas infecciones virales es mayor en la fase de inducción de la QT y en pacientes con recaída de su enfermedad. En los últimos años numerosas publicaciones han implicado a los virus respiratorios como etiología frecuente de NF en pediatría. Virus como el rinovirus, el virus respiratorio sincitial (VRS), el virus influenza o el parainfluenza, se han identificado hasta en un 50 % de las secreciones respiratorias de niños con NF, aunque hasta la mitad de los casos se identificaba junto a otras infecciones bacterianas. Esto sugiere que los virus respiratorios podrían tener un papel significativo en los episodios febriles de estos pacientes. Aunque son necesarios más estudios,

la detección precoz de estos virus podría evitar la diseminación en unidades hospitalarias, ayudar a individualizar el tratamiento y reducir la estancia hospitalaria y el uso de antibióticos en pacientes seleccionados.

Los hongos son una causa importante de infección en pacientes con neutropenia, especialmente si ésta es prolongada (> 7-10 días), con una incidencia de un 9-31 %, siendo *Candida* el hongo más frecuentemente implicado. Otros factores de riesgo para desarrollar una infección fúngica son enfermedad en recaída, altas dosis de corticoides o uso prolongado de éstos, e inmunosupresión crónica tras un TPH (Tabla 1-2). *P. jirovecii* es muy poco frecuente en pacientes que reciben una adecuada profilaxis, especialmente con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX).

Las infecciones por parásitos (especialmente protozoos) son una causa infrecuente de NF, pero pueden asociar una importante morbimortalidad en niños inmunodeprimidos. Así, los pacientes sometidos a TPH tienen más riesgo de padecer una toxoplasmosis cerebral, y la infección por *Cryptosporidium* debe descartarse en todo niño con una neoplasia y diarrea prolongada. Además, es muy importante descartar infecciones parasitarias por *Strongyloides stercoralis* o *Trypanosoma cruzi* en niños procedentes de áreas endémicas, por la posibilidad de reactivaciones graves tras la QT.

### Patogenia y fisiopatología

El aumento del riesgo de IG en niños oncológicos con NF se basa en múltiples factores (Tabla 1-2). Tanto el efecto citotóxico de la QT como la propia neoplasia, especialmente en el caso de neoplasias hematológicas, comprometen el sistema inmunitario a varios niveles, produciendo una disfunción de la respuesta inmune innata y adaptativa.

La integridad de la **barrera cutaneomucosa** puede afectarse en estos niños por la invasión local de los tumores, los tratamientos quirúrgicos, la colocación de dispositivos invasivos, la radioterapia y la mucositis secundaria a QT (metotrexato, altas dosis de Ara-C, etopósido). La alteración o depleción de la **microbiota** del tracto gastrointestinal por el uso frecuente de

antibióticos y la hospitalización son otros los factores que contribuyen al aumento de IG en niños con NF.

En cuanto a la **inmunidad innata**, la QT produce una disminución del número de leucocitos así como una alteración cualitativa de su función. Además, el tratamiento con corticoides que habitualmente acompaña a los tratamientos oncológicos contribuye a la ineficacia de mecanismos de quimiotaxis, función fagocítica y microbicida, esenciales para combatir diferentes infecciones.

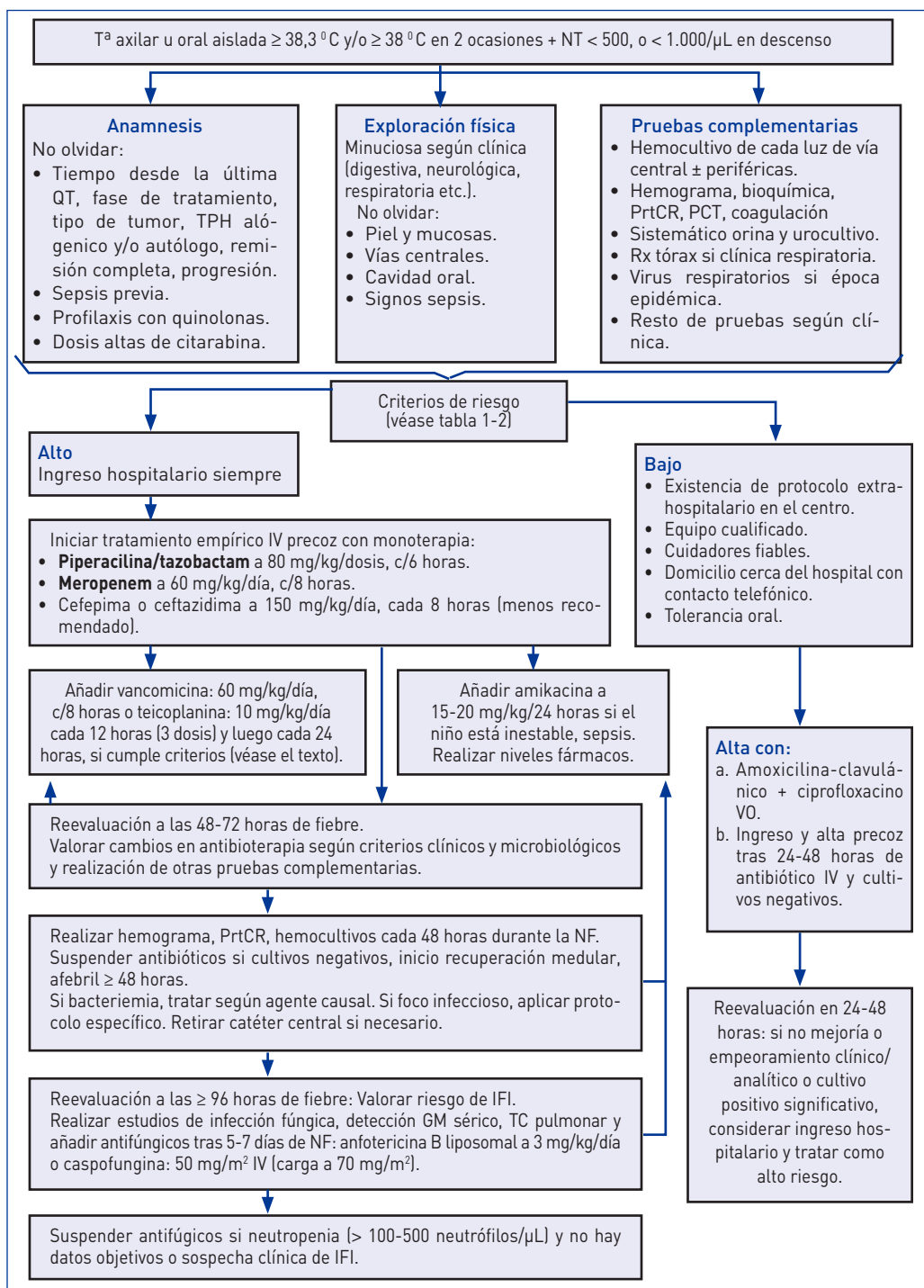
La **inmunidad adaptativa** está también alterada, afectando cuantitativa y cualitativamente a los linfocitos T y B, induciendo el desarrollo de hipogammaglobulinemia, con una mayor susceptibilidad a ciertas infecciones, especialmente por bacterias encapsuladas e intracelulares, virus y hongos.

### Descripción clínica y orientación diagnóstica

Ante un episodio de NF en un niño debe establecerse una **evaluación clínica inicial**, con una anamnesis detallada y una exploración física minuciosa, incluyendo piel y mucosas (cavidad oral y región perirrectal), así como la zona de inserción del catéter (Fig. 1-1). Es muy importante monitorizar las constantes vitales. Debemos recordar que los síntomas y signos propios de la inflamación, e incluso la fiebre, pueden no existir o aparecer al recuperarse la neutropenia. Dentro de la anamnesis, hay que evaluar el **riesgo del niño para desarrollar una IG** (Tabla 1-2), determinar la adherencia a las profilaxis infecciosas, así como IG previas u otras causas no infecciosas de la fiebre.

Se deben realizar las siguientes **pruebas complementarias**:

En la evaluación inicial se incluye hemograma y hemocultivos de todas las luces de los CVC antes de iniciar la antibioterapia. Se recomienda la extracción de sangre periférica para hemocultivos diferenciales ante la posibilidad de bacteriemia relacionada con el catéter. No obstante, no existe consenso total sobre la información adicional que ofrecen estos hemocultivos, asociando malestar a estos pacientes ya de por sí sometidos a múltiples procedimientos.



**Figura 1-1.** Algoritmo de actuación en neutropenia febril. GM, galactomanano; IFI, infección fúngica invasiva; IV, intravenoso; NF, neutropenia febril; NT, neutropenia; PCT, procalcitonina; PrtCR, proteína C reactiva; QT, quimioterapia; Rx, radiografía; TC, tomografía computarizada; TPH, trasplante de precursores hematopoyéticos; VO, vía oral.

**TABLA 1-2. Factores que pueden condicionar el riesgo de desarrollar una infección invasiva grave en niños con neutropenia febril**

<b>Factores de alto riesgo<sup>1,2</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente ingresado en el momento de presentación de la fiebre o fiebre de origen nosocomial</li> <li>• Existencia de comorbilidades médicas previas o inestabilidad clínica</li> <li>• Neutropenia grave previsiblemente prolongada (<math>&lt; 100-500 \text{ NT/mm}^3</math> y <math>&gt; 7-10</math> días)</li> <li>• LMA, SMD, LLA de alto riesgo, linfoma Burkitt, leucemia en recaída o progresión</li> <li>• Leucemia o LNH que no esté en remisión completa</li> <li>• TPH alogénico/autólogo</li> <li>• Menos de 7 días desde la última QT</li> <li>• Enfermedad de base progresiva o incontrolada</li> <li>• Insuficiencia renal o hepática</li> <li>• Infiltrado pulmonar, alteración del nivel de conciencia u otros signos o síntomas que indiquen una infección grave, incluyendo infección pericatéter</li> <li>• Tratamiento con cierta QT como alemtuzumab, citarabina a altas dosis o análogos de las purinas (mercaptopurina, clofarabina, fludarabina)</li> <li>• Mucositis grado 3-4, o síntomas gastrointestinales intensos, como vómitos o diarrea</li> <li>• EICH tratada con altas dosis de corticoides</li> <li>• Hemocultivo positivo por microorganismo potencialmente patógeno<sup>3</sup></li> <li>• Antibióticos los últimos 7 días (excepto TMP-SMX)</li> <li>• Otros: PrtCR <math>\geq 9 \text{ mg/dL}</math>, plaquetas <math>&lt; 50.000/\text{mm}^3</math>, hemoglobina <math>&lt; 7 \text{ g/dL}</math>, PCT <math>&lt; 2\text{ng/mL}</math> alteración nivel conciencia, saturación <math>\text{O}_2</math> basal <math>&lt; 94 \%</math>, infección focal</li> </ul>
<b>Factores de bajo riesgo<sup>4</sup> (NO debe presentar ninguno de los factores considerados de alto riesgo y, además, debe cumplir los siguientes factores)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente ambulatorio en el momento de presentación de la fiebre</li> <li>• Buen estado general</li> <li>• Pacientes sometidos a QT estándar de tumores sólidos</li> <li>• Neutropenia previsible <math>&gt; 100 \text{ NT/mm}^3</math> y <math>&lt; 10</math> días</li> <li>• Evidencia de recuperación medular (véase el texto)</li> <li>• Buena tolerancia medicación vía oral</li> <li>• Domicilio a menos de 1 hora del hospital, con posibilidad de contacto telefónico continuo</li> <li>• No tratamiento previo con quinolonas</li> </ul>

Adaptado, en parte, del protocolo de NFBR de la Sección de Hemato Oncología del HGUGM

<sup>1</sup>TPH alogénico, LMA y neutropenia grave prolongada son tres de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de infección grave en estos pacientes. <sup>2</sup>Factores de riesgo para desarrollar una infección fúngica invasiva incluyen: LMA, LLA en recaída, QT altamente mielosupresora, TPH alogénico, duración de la neutropenia previsible  $> 10$  días, mucositis grave, tratamiento con corticoides y PCR elevada (por ejemplo,  $> 4 \text{ mg/dl}$ ) el día 4 de la NF. Importante posibles factores ambientales, como proximidad a un lugar en construcción. <sup>3</sup>Siempre que sea un microorganismo que se considere asociado al síndrome clínico con posibilidad de diseminación, especialmente *S. aureus*, *Streptococcus* del grupo Viridans, *P. aeruginosa*, enterobacterias y hongos.<sup>4</sup> La ausencia de los factores descritos predicen una incidencia muy baja ( $< 1-2\%$ ) de infección grave en niños con NF. Algunos autores sugieren que la presencia de síntomas de vías respiratorias altas o el aislamiento de un virus respiratorio podría ser predictor de una mejor evolución, aunque pueden ocurrir con infecciones graves en ocasiones [ref: Torres JP et al].

NT=neutrófilos. LMA=leucemia mieloide aguda. SMD=síndrome mielodisplásico. LLA=leucemia linfoblástica aguda. TPH=trasplante de progenitores hematopoyéticos. EICH=enfermedad de injerto contra huésped. PrtCR=proteína C reactiva. TMP=trimetoprim-sulfametoxazol. HGUGM=Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. QT=quimioterapia. NFBR=neutropenia febril de bajo riesgo. LNH: linfoma no Hodgkin.

Algunos marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva (PrtCR) o la procalcitonina (PCT), podrían ser importantes en la valoración de pacientes con NF, proponiéndose esta última en algunos estudios como superior a la PrtCR para descartar una infección bacteriana grave en estos niños. Aunque estudios prospectivos recientes no han demostrado resultados consistentes con respecto al uso de estos marcadores en niños con cáncer y NF, un metaanálisis recientemente publicado apunta a que la PCT podría ser el mejor marcador discriminatorio. Aunque en la actualidad no se puede recomendar el uso rutinario de estas pruebas en la toma de decisiones terapéuticas, sí podrían tener utilidad como marcadores de respuesta al tratamiento, especialmente la PCT.

Se recomienda realizar una bioquímica con función hepática y renal, iones y lactato, así como un sistemático de orina y sedimento (especialmente en menores de 5 años), y urocultivo cuando pueda recogerse una muestra de orina mediante micción media (evitar sondaje vesical por riesgo de daño de la mucosa uretral), y siempre que no se retrase el inicio del tratamiento empírico.

Durante la temporada de mayor incidencia de infecciones respiratorias o si existe clínica compatible, convendría realizar un lavado o exudado nasofaríngeo para detección de virus respiratorios mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), detección rápida o cultivo. La radiografía (Rx) de tórax debería realizarse sólo en pacientes con síntomas respiratorios, ya que la frecuencia de neumonía en pacientes asintomáticos es  $\leq 5\%$  (Fig. 1-1). Otros estudios de laboratorio deben realizarse según la sospecha clínica (Tabla 1-3).

## Tratamiento inicial

### Consideraciones generales previas al inicio del tratamiento

En los pacientes con NF debe iniciarse el tratamiento antibiótico lo antes posible. Este tratamiento inicial dependerá de múltiples factores, incluyendo características del paciente (edad, neoplasia), presentación clínica, infraestructuras (hospital de día, unidad de corta estancia, enfermería domiciliaria), disponibilidad y coste de los fármacos y patrones de resistencia locales.

Ante un paciente con NF debe **determinarse el riesgo** de una evolución clínica grave, con dos categorías principales: bajo riesgo (NFBR) y alto riesgo (NFAR) (Tabla 1-2). Esta clasificación es la base de una serie de recomendaciones sobre evaluación, tratamiento y profilaxis en estos niños.

Numerosos estudios han buscado la forma de estandarizar unos marcadores para establecer el riesgo de los pacientes con NF, pero debido a diferencias en las cohortes estudiadas y la dificultad de validación geográfica y temporal, aún no se ha podido establecer una clasificación universalmente válida. Por lo tanto, **cada institución debería protocolizar un esquema validado de evaluación del riesgo de sus pacientes con NF**, analizando periódicamente dicha estrategia. De forma global, el 60 % y el 40 % de los episodios de NF corresponden a alto y bajo riesgo de IG, respectivamente, con una mortalidad global de un 3-4 %, especialmente en el grupo de alto riesgo.

Para el abordaje de la neutropenia febril en pediatría puede ser de utilidad la evaluación de factores de riesgo para desarrollar una infección grave, dividiendo a los pacientes en alto y bajo riesgo, lo que permite una actuación más individualizada. ✓

### Pacientes de bajo riesgo

El tratamiento ambulatorio supone un enfoque atractivo en el abordaje de los pacientes con NFBR, al aumentar su calidad de vida y ayudar a reducir costes, manteniendo las tasas de mortalidad y fallos terapéuticos del tratamiento hospitalario. Para ello, el paciente debe presentar una buena tolerancia oral y contar con condiciones sociofamiliares favorables (Tabla 1-2), reevaluando la situación cada 24 horas. Se pueden considerar dos opciones:

- Tratamiento ambulatorio con ciprofloxacino oral (20-30 mg/kg/día, cada 12 horas) asociado o no a amoxicilina-clavulánico (80-90 mg/kg/día, cada 8 horas). Cefixima (8 mg/kg/día cada 12-24 horas) podría ser una alternativa, pero este antibiótico no presenta actividad frente a *Pseudomonas*.

TABLA 1-3. Orientación de pruebas diagnósticas según signos y síntomas clínicos

Localización	Sintomatología	Actuación
Mucosa oral	Úlceras	Cultivo bacterias, virus (IF o PCR VHS), hongos ± biopsia (cultivo y PCR)
	Vesículas	Cultivo/IF para VHS/VVZ
	Exudado	Cultivo hongos
Esófago	Dolor retroesternal, disfagia, odinofagia	Cultivos de lesiones orales sospechosas Valorar tratamiento VHS, <i>Candida</i> Endoscopia ± biopsia si no respuesta y persiste neutropenia
Sinusitis	Dolor senos, úlceras nasales, celulitis periorbitaria	TC/RM Cultivo/biopsia si posible
Dolor abdominal	Tiflitis, pancreatitis, colangitis	Ecografía, TC abdomen (preferible a ecografía)
Diarrea		Detección/cultivo virus, bacterias. <i>Clostridium</i> ± parásitos
Celulitis		Aspirado y/o biopsia para cultivo
SNC		TC y/o RMN Punción lumbar, si posible Antígeno <i>Cryptococcus</i> en suero y/o LCR PCR virus (enterovirus, CMV, VVZ, VHS, <i>Toxoplasma</i> ), BAAR
Infiltrados pulmonares (veáse <a href="#">tabla 1-4</a> )	Pacientes de bajo riesgo (según <a href="#">tabla 1-2</a> )	Hemocultivos, cultivo esputo, IF/PCR virus, cultivo virus, <i>Pneumocystis</i> , <i>Aspergillus</i> Otros: antígeno <i>Legionella</i> en orina, BAL si infiltrado difuso o falta respuesta (veáse alto riesgo para determinaciones)
	Pacientes de alto riesgo	TC tórax, GM Considerar BAL: <sup>1</sup> PCR <i>Aspergillus</i> , galactomano, cultivo hongos, bacterias y virus, BAAR y cultivo TBC, cultivos especiales ( <i>Nocardia</i> ), PCR universal

<sup>1</sup>Especialmente si falta de respuesta al tratamiento empírico en alto riesgo de infección fúngica invasiva.

BAL, lavado broncoalveolar; BAAR, bacilos ácido-alcohol-resistentes; CMV, citomegalovirus; GM, galactomano; IF, inmunofluorescencia; RM, resonancia magnética; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TBC, tuberculosis; TC, tomografía computarizada; VHS, virus herpes simple; VVZ, virus varicela zóster.

Adaptada de: Garrido Colino C, et al. Fiebre y neutropenia. En: Manrique Martínez I, Saavedra Lozano J, Gómez Campderá JA, Álvarez Calatayud G, eds. Guía de tratamiento de las enfermedades infecciosas en urgencias pediátricas 3ª ed. Madrid: Drug Farma; 2010:865-72.



- Tratamiento intrahospitalario intravenoso (IV) las primeras 24-48 horas, con alta precoz y tratamiento ambulatorio posterior, aunque persista la fiebre, si se mantienen los criterios de NFBR.

### Pacientes de alto riesgo

Todo paciente considerado de alto riesgo para desarrollar una IG debe ser ingresado para tratamiento IV en un centro con disponibilidad de una unidad de cuidados intensivos (UCI) pediátrica por el riesgo de deterioro clínico grave. Como tratamiento empírico se recomienda monoterapia con un antibiótico de amplio espectro como un betalactámico con actividad anti-*Pseudomonas*, especialmente meropenem (60 mg/kg/día, cada 8 horas) o piperacilina-tazobactam (320 mg/kg/día de piperacilina, cada 6 horas). Cefepima (150 mg/kg/día, cada 8 horas) podría ser una alternativa. Numerosos metaanálisis han objetivado que estos regímenes antibióticos podrían ser equivalentes y comparables en efectividad a regímenes combinados, presentando una menor toxicidad. Aunque ceftazidima en monoterapia también se ha propuesto como una alternativa, dada su escasa eficacia frente a bacterias Gram positivas y el aumento de resistencias de bacterias Gram negativas, en la actualidad hay grupos que no lo recomiendan.

Los **glucopéptidos** no deben formar parte, en general, de la antibioterapia empírica en los episodios de NF. Las indicaciones de tratamiento inicial con un glucopéptido serían: alta incidencia de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM), infección o colonización previa por bacterias Gram positivas resistentes (incluidos *Streptococcus* resistentes a penicilina y cefotaxima), hemocultivo positivo para bacterias Gram positivas (hasta obtener sensibilidad), inestabilidad hemodinámica, celulitis en la zona del catéter, mucositis graves o QT que pueda inducirla (como Ara-C a altas dosis o fludarabina) y el uso de quinolonas como profilaxis (riesgo de infección grave por SGV). Tanto vancomicina (60 mg/kg/día, cada 8 horas) como teicoplanina (10-15 mg/kg cada 12 horas las tres primeras dosis, y luego cada 24 horas; hasta 20 mg/kg/día en TPH) serían adecuadas.

Además, en el caso de pacientes con inestabilidad clínica, habría que considerar aumentar la cobertura antibiótica frente a bacterias Gram negativas (p. ej., añadir amikacina a 15-20 mg/kg/día, cada 24 horas, o ciprofloxacino 30 mg/kg/día, cada 8 horas, en algunas situaciones). En caso de sospecha de infección por anaerobios, como infección intraabdominal, habría que valorar ampliar la cobertura frente a estas bacterias, como podría ser el caso de infección por *C. difficile* (Fig. 1-1).

Todo niño con cáncer que desarrolle fiebre y neutropenia debe ser evaluado lo antes posible, con exploración física exhaustiva y analítica sanguínea, incluyendo hemocultivos, e iniciándose antibioterapia de amplio espectro, con cobertura para *S. aureus* y *Pseudomonas*.



### Reevaluaciones, seguimiento y modificaciones del tratamiento

#### Seguimiento de los pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo

Todos los pacientes deberían ser reevaluados cada 24 horas, al menos telefónicamente, y cada 48 horas de manera presencial, hasta cumplir 48 horas sin fiebre. En caso de evolución favorable, se podría suspender la terapia antimicrobiana a las 72-96 horas tras, al menos, 24-48 horas afebriles, recomendándolo algunos autores, incluso, sin recuperación medular. Los pacientes con evolución desfavorable (inestabilidad hemodinámica, fiebre persistente, no reducción significativa de la PrtCR a las 72 horas o aparición de nuevo foco infeccioso) serán reevaluados, ajustando su tratamiento antimicrobiano, y valorando el ingreso hospitalario si se había adoptado en ellos una modalidad de tratamiento ambulatorio (Fig. 1-1).

#### Seguimiento de los pacientes con neutropenia febril de alto riesgo

Estos pacientes deben permanecer hospitalizados con antibioterapia IV hasta la resolución de la fiebre y el inicio de la recuperación me-



dular, con un seguimiento estrecho, y reevaluación clínica y analítica cada 24-48 horas. El tratamiento empírico no debería modificarse sólo en base a la persistencia de fiebre, si el paciente permanece clínicamente estable, sino según criterios clínicos y microbiológicos. En pacientes con respuesta adecuada al tratamiento empírico, si se añadió un aminoglucósido o un glucopéptido, éste se interrumpirá a las 48-72 horas si los cultivos permanecen negativos. Igualmente, en caso de inestabilidad clínica, hipotensión o aspecto séptico, debería considerarse un glucopéptido y/o valorar ampliar la cobertura antibiótica para microorganismos gramnegativos (Fig. 1-1).

### Paciente con aislamiento microbiológico

En caso de que se encuentre un foco para la fiebre (infección del tracto urinario, neumonía, tiflitis) o un aislamiento microbiológico, se debe consultar el protocolo específico (véase la **Sección II: Síndromes infecciosos frecuentes en niños con cáncer**) y ajustar el tratamiento antimicrobiano, pero siempre manteniendo una cobertura antibiótica de amplio espectro hasta la recuperación medular, al menos, mientras persista la fiebre. En caso de bacteriemia, el tratamiento debería mantenerse, al menos, 7-14 días (hasta 4-6 semanas si *S. aureus*) tras hemocultivo negativo (véase el **apartado sobre bacteriemia relacionada con el catéter**). En caso de evolución favorable, se podría considerar el paso del tratamiento a vía oral tras la desaparición de la fiebre y el inicio de la recuperación de la neutropenia. Es importante buscar una posible diseminación de la infección, especialmente en el caso de *S. aureus* y *Candida*.

### Pacientes sin aislamiento microbiológico

Los pacientes sin aislamiento microbiológico pueden encontrarse:

- Afebriles: la mayoría de los autores suspenderían la antibioterapia empírica tras 24-48 horas sin fiebre, una vez resuelta la neutropenia ( $> 500$  neutrófilos/mm<sup>3</sup>). En el caso de que ésta no se resuelva de forma inmediata, y siempre que la situación clínica sea estable y los signos de infección se hayan re-

suelto, se podría considerar a los 3-4 días de la resolución de la fiebre.

- Febriles: mismo tratamiento, siempre que no se produzcan cambios clínicos o nuevos hallazgos.

### Persistencia de la fiebre a los 4-7 días del inicio del episodio de neutropenia febril

La mayoría de los niños con NF están en fase de recuperación de su neutropenia y afebriles el séptimo día de evolución. La prolongación de la fiebre y neutropenia grave más allá de 7 días, unido al uso de antimicrobianos de amplio espectro y la mucositis, favorecen el desarrollo de **infección fúngica invasiva** (IFI). Entre los factores de riesgo para desarrollar una IFI destacan: leucemia mieloide aguda (LMA), recidiva de leucemia linfoblástica aguda (LLA), TPH alógeno y altas dosis de corticoides (Tabla 1-2). Los hongos más frecuentemente implicados son *Candida* y *Aspergillus*, aunque está aumentando la incidencia de nuevos hongos oportunistas, como *Trichosporum*, *Fusarium* o *Zygomycetes*.

En pacientes de alto riesgo de IFI se debería comenzar tratamiento empírico antifúngico entre el cuarto y el séptimo día de fiebre, bien con anfotericina B liposomal (3-5 mg/kg/día) o con caspofungina (70 mg/m<sup>2</sup> el primer día, posteriormente 50 mg/m<sup>2</sup>/día). En pacientes de bajo riesgo de IFI habría que individualizar, considerando el tratamiento antifúngico ante alta sospecha clínica. Antes de comenzar un tratamiento antifúngico empírico deberían repetirse hemocultivos, buscar hifas en orina y realizar biopsia de las lesiones sospechosas de infección. La evaluación radiológica debe incluir una tomografía computarizada (TC) de tórax (con/sin Rx de tórax), además de considerar realizar una TC de senos paranasales en niños mayores de 2 años. También pueden realizarse, según sospecha clínica, ecografía o TC de abdomen (mejor esta última) para la búsqueda de abscesos hepatoesplénicos, así como fondo de ojo tras la recuperación de la neutropenia, para el estudio de candidiasis diseminada. Con respecto al uso de galactomanano (GM) en suero para el diagnóstico y seguimiento de infección por *Aspergillus*, hay poca experiencia publicada en pediatría. La

sensibilidad de una sola prueba es baja, siendo más útil hacer determinaciones seriadas, y no debería utilizarse para descartar el diagnóstico de aspergilosis invasiva. Por otro lado, se han determinado falsos positivos en pacientes que recibían piperacilina-tazobactam, así como reacciones cruzadas con otros hongos como *Penicillium* o *Paecilomyces*, especialmente en lactantes. Aun así, se recomienda monitorizar niveles de GM sérico dos veces por semana en pacientes de alto riesgo de IFI. En casos de sospecha de IFI pulmonar o del sistema nervioso central, podría ser necesario realizar GM en lavado broncoalveolar (BAL; alta sensibilidad y especificidad) o líquido cefalorraquídeo. No existe evidencia suficiente para recomendar otras pruebas de detección de infección fúngica en niños, como B-D-glucano.

En general, se recomienda suspender el tratamiento antifúngico empírico tras la resolución de la neutropenia, siempre que no haya datos objetivos o sospecha clínica de IFI (Fig. 1-1).

**Reaparición de fiebre.** Si tras 96 horas sin fiebre ésta reapareciera, habría que volver a reevaluar al paciente como si de un nuevo episodio se tratara, estableciendo el riesgo de IG y reiniciándose tratamiento antimicrobiano empírico según precisara.

Ante fiebre persistente en un niño con neutropenia febril, es muy importante la evaluación completa diaria, sin tener que añadir nuevos antibióticos si no existen cambios clínicos u otros hallazgos. A partir del día 4-7, especialmente en niños de alto riesgo, es conveniente iniciar tratamiento antifúngico con adecuada cobertura para *Candida* y *Aspergillus*



### Otras consideraciones

**Infecciones virales.** El riesgo de **infecciones virales** está relacionado con el déficit de inmunidad celular T asociado a la QT, en especial en pacientes sometidos a TPH alogénico. En esta situación, son frecuentes las reactivaciones de infecciones víricas previas. El tratamiento anti-

viral, en general, deberá basarse en la obtención de resultados virológicos. En caso de NF, especialmente si es prolongada o de alto riesgo de infección viral (tratamiento con alemtuzumab o rituximab, enfermedad de injerto contra huésped), conviene solicitar las pruebas diagnósticas correspondientes (Tablas 1-1 y 1-3), especialmente PCR en sangre (CMV, adenovirus, VEB, VHS, parvovirus, BK), en médula ósea o biopsias, e iniciar tratamiento específico en caso de confirmación o alta sospecha. La mortalidad de las infecciones virales no suele ser tan elevada como la de otros patógenos, con excepciones como en el caso del CMV en TPH alogénico. La infección por varicela en niños con cáncer puede oscilar entre el 7-20 %, siendo mucho menos frecuente la infección diseminada por VHS.

**Otras medidas.** Aislamiento, adecuado mantenimiento de la profilaxis antimicrobiana y factores estimulantes de colonias si los tenía previamente (no disminuye la mortalidad pero sí los episodios de NF y el tiempo de hospitalización), y considerar suspender o retrasar la QT (salvo corticoides). Además, en pacientes que estén en fase de descenso de corticoides o se hayan retirado recientemente, podrían precisar un aumento de dosis o reintroducción a dosis de estrés.

## ■ SÍNDROMES INFECCIOSOS FRECUENTES EN NIÑOS CON CÁNCER

### Infección relacionada con CVC

Los niños con cáncer precisan con frecuencia CVC, lo que provoca un aumento del riesgo de infección relacionada con CVC (IRCVC). Los CVC y los catéteres de larga duración son la segunda causa de bacteriemia en el paciente neutropénico, tras el tracto gastrointestinal. Cualquier bacteria puede estar implicada, siendo más frecuentes las bacterias colonizadoras de la piel y las mucosas, como *Staphylococcus* coagulasa-negativos, *S. aureus* o diferentes especies de *Candida*.

Algunos episodios de IRCVC pueden resolverse exclusivamente con antibioterapia. La decisión de retirar un CVC infectado debe basarse en diversos criterios, siendo normalmente necesario con ciertos microorganismos (*S. aureus*, *P.*

*aeruginosa* o *Candida*), infección del trayecto tunelizado o del bolsillo subcutáneo del dispositivo intravascular, trombosis séptica, endocarditis, sepsis con inestabilidad hemodinámica o bacteriemia tras 72 horas de tratamiento antibiótico adecuado.

Ante la sospecha de IRCVC, se deberían cubrir *Staphylococcus* y bacterias gramnegativas, siendo normalmente adecuado el tratamiento empírico para la NF. La duración del tratamiento suele oscilar entre 7-14 días, pero depende de muchos factores. La existencia de una infección profunda subsecuente puede requerir tratamientos más prolongados.

### Infecciones cutáneas

Los pacientes oncológicos suelen presentar lesiones cutáneas frecuentes causadas por virus, hongos o bacterias, relacionadas con inserción de catéteres, punción lumbar, biopsia de médula ósea, etc. Las infecciones cutáneas representan el 16-33 % de las infecciones en los pacientes hospitalizados por NF. *Staphylococcus* y *Streptococcus* son la etiología más frecuente, pero cualquier microorganismo puede estar implicado. La presencia de nódulos cutáneos debe hacer sospechar mucormicosis, ectima o celulitis gangrenosa (*Pseudomonas*, mucormicosis) u oclusión arterial trombótica con isquemia distal (*Aspergillus*). Las lesiones necróticas pueden deberse a *Clostridium* spp. (presencia de gas), bacilos gramnegativos u hongos. Debe intentarse establecer el diagnóstico microbiológico por medio de biopsia o punción de las lesiones accesibles (Tabla 1-3). Si existen lesiones en mucosas, se puede realizar examen directo de las lesiones ulceradas (Gram, tinción para hongos), inmunofluorescencia directa (IFD) o PCR, especialmente para VHS o VVZ. Igualmente, puede realizarse cultivos de las lesiones, aunque algunos cultivos de cavidad oral y mucosas genital o rectal pueden indicar simplemente colonización, debiendo interpretarse con precaución.

### Infecciones pulmonares

El pulmón es el sitio más común de infección localizada en niños con NF. Aunque la in-

fección pulmonar puede producir clínica y patrones radiológicos muy diversos, suele debutar con signos sutiles e infiltrados que, generalmente, aparece con cifras  $> 500$  neutrófilos/mm<sup>3</sup>. Dependiendo de los hallazgos radiológicos, se pueden considerar una gran variedad etiológica (Tabla 1-4), por lo que conviene intentar llegar a un diagnóstico microbiológico, especialmente si no existe respuesta al tratamiento empírico inicial o el riesgo de IG es muy elevado. Ante la falta de respuesta al tratamiento inicial, considerar bacterias resistentes como *Nocardia*, micobacterias u hongos.

Los hongos pueden producir infecciones rápidamente progresivas, con importante destrucción e invasividad local, debiendo considerarse en niños con NF prolongada ante un infiltrado focal progresivo o infiltrados de nueva aparición (especialmente si presentan tos seca, hemoptisis o dolor pleurítico). El tratamiento antifúngico en dichos casos debe incluir fármacos con actividad frente a *Aspergillus*, siendo de elección voriconazol. Hay que tener en cuenta la posibilidad de hongos resistentes, como *Zygomycetes*, para los que la anfotericina B o posaconazol serían más adecuados. Puede ser necesaria la realización de cirugía, así como estudio de extensión (sinusal, cerebral). En caso de no recibir profilaxis frente a *P. jirovecii*, éste es un microorganismo a considerar, siendo el tratamiento de elección TMP-SMX, 15-20 mg/kg/día, cada 6 horas, durante 14 días. Estudios en adultos sugieren un beneficio del tratamiento adyuvante con corticoides ante la existencia de hipoxemia significativa.

Los virus suelen cursar con infiltrados intersticiales. De entre éstos, el CMV tiene una gran relevancia por producir una importante morbilidad en niños inmunodeprimidos, en especial en aquéllos sometidos a un TPH alógeno, precisando tratamiento con ganciclovir e inmunoglobulina IV. Los virus respiratorios también pueden producir una elevada morbilidad, aunque menos que en adultos. En caso de gripe estaría indicado el tratamiento con oseltamivir o zanamivir (existe forma IV en tratamiento compasivo). Por último, en el diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares hay que tener en cuenta causas no infecciosas, como hemorragia pulmonar, reacción postrans-

**TABLA 1-4.** Diagnóstico diferencial etiológico según las características radiológicas de infiltrados pulmonares en pacientes con cáncer

Manifestación radiológica	Etiología infecciosa	Etiología no infecciosa
<b>Consolidación focal (lobar o segmentaria)</b>	Bacterias (de la comunidad o nosocomiales) <i>Legionella</i> Flora de la cavidad oral <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i>	Hemorragia pulmonar Infarto pulmonar Atelectasia Neumonitis posradioterapia Neumonitis relacionada con fármacos Tumores
<b>Infiltrado difuso intersticial</b>	Virus <i>Pneumocystis jirovecii</i> Tuberculosis miliar Infecciones fúngicas diseminadas ( <i>Cryptococcus</i> , <i>Histoplasma</i> , <i>Coccidioides</i> ) <i>Mycoplasma</i> <i>Chlamydia</i>	Edema pulmonar Síndrome de distrés respiratorio del adulto Neumonitis relacionada con fármacos Neumonitis posradioterapia Metástasis linfáticas Neumonitis intersticial linfóide (VIH)
<b>Infiltrado nodular (con o sin cavitación)</b>	<i>Aspergillus</i> , <i>Zygomycetos</i> , <i>Fusarium</i> <i>Nocardia</i> Bacterias (especialmente <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Klebsiella</i> , bacterias anaerobias) <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tumores

Adaptada de: Koh AY, Pizzo PA. Infections in children with cancer. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and practice of pediatric infectious diseases. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2012:573-79. VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

fusional o posradioterapia, que pueden presentar una clínica idéntica a la neumonía.

### Infecciones gastrointestinales

La enteritis necrosante en el paciente neutropénico (tiflitis) es un síndrome grave que cursa con fiebre, dolor, distensión abdominal, edema y ascitis. Es un cuadro localmente invasivo por la disrupción de la mucosa gastrointestinal, producido por una infección polimicrobiana, especialmente *P. aeruginosa* y enterobacterias. Los hemocultivos suelen ser negativos. El tratamiento se basa en monoterapia con piperacilina-tazobactam o meropenem, o bien cefepima/ceftazidima con metronidazol, aunque puede requerir cirugía en caso de afectación grave o complicaciones.

*C. difficile* puede asociarse a colitis pseudomembranosa grave en estos pacientes, y debe-

ría determinarse la toxina de esta bacteria en heces en caso de diarrea y/o importante dolor abdominal. La candidiasis hepatoesplénica es una entidad bien definida en niños con cáncer, especialmente tras neutropenia prolongada. Por último, estos niños tienen un riesgo elevado de celulitis perirrectal.

### Otras infecciones

Otras infecciones graves en estos pacientes son las rinosinusales (*Aspergillus* o *Zygomycetos*), y las del sistema nervioso central que, aunque poco frecuentes en niños, deben sospecharse ante clínica neurológica, en especial, alteración del nivel de conciencia. El adenovirus y el virus BK pueden producir cistitis en niños con cáncer, siendo el BK más frecuente en TPH alogénico.



## RESUMEN

- El 80 % de los niños con neoplasias oncohematológicas presentarán algún episodio de NF, con un riesgo elevado de IG según la gravedad y duración de la neutropenia. Sólo en un tercio de los episodios de NF se llega al diagnóstico etiológico, especialmente bacterias. Las infecciones focales más frecuentes son las pulmonares, cutáneas, digestivas y las asociadas a CVC.
- Ante un episodio de NF, debe realizarse una anamnesis detallada y una exploración física minuciosa, así como unas pruebas diagnósticas básicas. El resto de exploraciones complementarias se realizarán según la sintomatología del paciente o sospecha clínica.
- El tratamiento empírico en los episodios de NF debe iniciarse lo antes posible con antibioterapia de amplio espectro, y modificarse, fundamentalmente, sobre criterios clínicos y microbiológicos.
- La evolución clínica y aislamientos microbiológicos determinarán la realización de pruebas diagnósticas adicionales y cambios de tratamiento. El riesgo de IFI aumenta a partir del 4<sup>o</sup>-7<sup>o</sup> día de NF. Si la respuesta clínica fuera favorable, la antibioterapia en pacientes con NFAR podría suspenderse a los 3-4 días de resolución de la fiebre, siempre que la situación clínica sea estable, y tras haberse iniciado la recuperación medular.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed NM, Flynn PM. Fever in children with chemotherapy-induced neutropenia. En: www.uptodate.com. Consultado en junio de 2013.
- Ammann RA, Tissing WJ, Phillips B. Rationalizing the approach to children with fever in neutropenia. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25(3):258-65.
- Bailey LC, Reilly AF, Rheingold SR. Infections in pediatric patients with hematologic malignancies. *Semin Hematol* 2009;46(3):313-24.
- Consensus on management of children with cancer, neutropenia and fever: Update 2008-2009. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(2):e47-70.
- 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(4):427-31.
- Haeusler GM, Carlesse F, Phillips RS. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 2013.
- Hatzistilianou M, Rekliti A, Athanassiadou F, Catriu D. Procalcitonin as an early marker of bacterial infection in neutropenic febrile children with acute lymphoblastic leukemia. *Inflamm Res* 2010;59(5):339-47.
- Jha AK, Bansal D, Chakrabarti A, Shivaprakash MR, Trehan A, Marwaha RK. Serum galactomannan assay for the diagnosis of invasive aspergillosis in children with haematological malignancies. *Mycoses* 2013;56(4):442-8.
- Koh AY, Pizzo PA. Fever and granulocytopenia. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 4ª ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2012:567-73.
- Koh AY, Pizzo PA. Infections in children with cancer. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2012:573-79.
- Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2012;30(35):4427-38.
- Lindblom A, Bhadri V, Soderhall S, et al. Respiratory viruses, a common microbiological finding in neutropenic children with fever. *J Clin Virol* 2010;47(3):234-7.
- Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27(3):525-44.
- Reitman AJ, Pisk RM, Gates JV, 3rd, Ozeran JD. Serial procalcitonin levels to detect bacteremia in febrile neutropenia. *Clin Pediatr (Phila)* 2012;51(12):1175-83.
- Saavedra-Lozano J, Garrido C, Catalan P, Gonzalez F. Children with cancer and respiratory viral

- infection: epidemiology, diagnosis and treatment options. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29(1):40-51.
- Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CL, et al. Selective treatment of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Rev Chil Infect* 2004(21):213-22.
- Solis Y, Alvarez AM, Fuentes D, et al. Bloodstream infections in children with cancer and high risk fever and neutropenia episodes in six hospitals of Santiago, Chile between 2004 and 2009. *Rev Chilena Infectol* 2012;29(2):156-62.
- Torres JP, Labrana Y, Ibanez C, et al. Frequency and clinical outcome of respiratory viral infections and mixed viral-bacterial infections in children with cancer, fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(9):889-93.