

NEUMONÍA EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

Autores: Begoña Carazo Gallego¹, Guiomar Gutiérrez Shiaffino², Elena Roldán Tormo³, Pilar Caro Aguilera⁴
¹ Infectología Pediátrica. UGC de Pediatría. ² Oncología Pediátrica. UGC de Pediatría. ³ Cuidados Críticos Pediátricos. Unidad de Cuidados Críticos y Urgencias. ⁴ Neumología Pediátrica. UGC Pediatría.

Fecha actualización: julio 2024

A. INTRODUCCIÓN

En el capítulo se aborda el manejo de las infecciones respiratorias en el paciente oncológico en tratamiento con quimioterapia, especialmente en los periodos de neutropenia (neutrófilos <500/mmc). Las recomendaciones se pueden aplicar a pacientes en tratamiento por tumor sólido y patología hematológica, incluido el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), pudiendo ser extensible a otros grupos de pacientes inmunodeprimidos tales como trasplantados de órgano de sólido, VIH en estadio 3, inmunodeficiencias combinadas graves, tratamiento crónico con corticoides a dosis inmunosupresoras o pacientes con determinados tratamientos biológicos.

Estos pacientes generalmente presentan neumonía relacionadas con la asistencia sanitaria o nosocomial, definida como aquella infección respiratoria que se desarrolla en pacientes que han sido hospitalizados durante más de 2 días en los últimos 90 días o que han recibido tratamiento hospitalario en los 30 días previos.

B. ETIOLOGÍA

La etiología más frecuente en los pacientes oncológicos con neumonía es la bacteriana, incluyendo aquellos microorganismos responsables de infecciones relacionadas con el ámbito hospitalario, aunque hay que considerar el riesgo que presentan a desarrollar cuadros respiratorios por patógenos oportunistas.

En pacientes sometidos a TPH, el tiempo transcurrido desde el trasplante influirá en el riesgo para desarrollar un cuadro respiratorio por una etiología u otra. Por ello, la etiología bacteriana es la más frecuente en los primeros 30 días, aumentando el riesgo de presentar cuadros respiratorios de etiología viral (especialmente CMV) en los primeros 100 días y fúngica a partir de las dos semanas.

Los microorganismos más prevalentes se detallan en la tabla 1, pudiendo tener una etiología polimicrobiana.

El patrón radiológico, a pesar de no ser patognomónico de una etiología en concreto, puede ayudar a determinar la etiología de la infección (tabla 2).

Microorganismos más frecuentes	
BACTERIANA	Gram positivos: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>S.pyogenes</i> , <i>S.aureus</i> <i>Nocardia</i> Gram negativos: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Eschericia coli</i> , <i>Enterobacter spp</i> , <i>Haemophilus no tipable</i>
VIRUS	<i>Citomegalovirus</i> <i>Virus herpes simple 1 y 2</i> , <i>virus herpes 6</i> , <i>Virus varicela zoster</i> Virus respiratorios estacionales: <i>Rhinovirus</i> , <i>enterovirus</i> , <i>Influenza A/B</i> , <i>Parainfluenza</i> , <i>Metapneumovirus</i> , <i>Adenovirus</i> , <i>VRS</i> , <i>Human herpes virus 6</i> , <i>SARS CoV2</i>
FÚNGICA¹	<i>Aspergillus spp</i> <i>Pneumocystis jirovecci</i> <i>Otros hongos filamentosos:</i> <i>Mucor spp</i> , <i>Fusarium spp</i> , <i>Scedosporium</i>
MICOBACTERIAS	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Micobacterias no tuberculosis</i>
PARÁSITOS	<i>Toxoplasma</i>
BACTERIANA ATÍPICA	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Legionella spp</i>

Tabla 1. Etiología más frecuente en pacientes oncológicos y TPH

¹ Factores de riesgo para desarrollar infección fúngica invasiva (IFI): neutropenia grave (<500/mmc) o muy grave (<200/mmc) de >7 días de duración, paciente sometido a TPH alogénico, leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfoblástica de alto riesgo, enfermedad de injerto contra huésped

PATRON RADIOLOGICO	ETIOLOGIA MÁS FRECUENTE
CONSOLIDACION	Bacteriana <i>Nocardia</i> Fúngica: <i>Aspergilosis</i>
DERRAME PLEURAL	Bacteriana Tuberculosis
LESIONES NODULARES	Bacteriana Fúngica: <i>aspergilosis, mucormicosis</i> <i>Nocardia</i>
LESIONES MICRONODULARES	Bacteriana Viral Micobacteria
OPACIDADES EN VIDRIO DESLUSTRADO INFILTRADO INTERSTICIAL DIFUSO	<i>Pneumocystis jiroveci</i> Viral (CMV) <i>Neumonía bacteriana atípica</i>
LESIONES CAVITADAS	Micobacterias Fúngica Bacteriana: <i>S.aureus</i>

Tabla 2. Etiología más frecuente en función del infiltrado pulmonar

C. DIAGNÓSTICO

Las pruebas diagnósticas que se han de solicitar ante todo paciente oncológico con sospecha de infección respiratoria se definen en la tabla 3.

En cuanto a las pruebas radiológicas, la normalidad de la radiografía de tórax ha de interpretarse con precaución, por lo que ante la sospecha de infección respiratoria estaría indicada la realización de un **TC de tórax**.

Así mismo, ante la presencia de infiltrados pulmonares en este grupo de pacientes, la obtención de muestras microbiológicas mediante **lavado broncoalveolar (BAL)** es fundamental para el diagnóstico etiológico, especialmente en aquellos casos en los que no haya mejoría inicial con el tratamiento empírico establecido.

PRUEBAS ANALITICAS	- Hemograma - Bioquímica: glucosa, iones, creatinina, urea, transaminasas, LDH, PCR, PCT - Gasometría venosa
PRUEBAS DE IMAGEN	- Radiografía de tórax - TC de tórax
PRUEBAS INVASIVAS	- Lavado broncoalveolar - Valorar punción- biopsia de lesión pulmonar guiada por ecografía
PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS	SANGRE - Hemocultivo - PCR en sangre: CMV, VEB, Virus herpes 1 y 2, VHH-6, adenovirus - Biomarcadores IFI: BD glucano, galactomanano - Quantiferon@
	ASPIRADO NASOFARINGEO - Antígenos virales a <i>VRS, SARS CoV-2, Influenza A y B</i> ¹ - PCR virales múltiples virus y bacterias (Film Array)
	LAVADO BRONCOALVEOLAR ² - Tinción de Gram y cultivo bacteriano - Cultivo de hongos - Tinción de Ziehl/ Auramina y cultivo de micobacterias - Galactomanano (lateral flow y CLIA) - PCR múltiple a virus y bacterias (Film Array) - PCR a Virus herpes simple 1 y 2, CMV, VEB

		- PCR a <i>Pneumocystis jiroveci</i> - PCR a <i>Mycobacterium tuberculosis</i> - PCR a <i>Aspergillus</i> o PCR panfúngica ³
	OTRAS	- PCR CMV en orina
PRUEBAS DE ANATOMÍA PATOLÓGICA En muestra de lavado broncoalveolar		- Recuento celular total y diferencial - Tinción de metenamina argéntica para <i>Pneumocystis jirovecii</i> - Visualización de otros microorganismos con tinciones especiales según sospecha

Tabla 3. Abordaje diagnóstico en pacientes oncológicos y TPH con neumonía

¹ La solicitud de antígenos virales se realizará especialmente en época epidémica.

² Se recomienda enviar a microbiología dos muestras de 2 o 3 ml o una muestra de 5 ml.

³ La solicitud de PCR a *Aspergillus* o PCR panfúngica se ha de consensuar previamente con el servicio de microbiología.

D TRATAMIENTO

D.1. TRATAMIENTO EMPÍRICO

Ante un paciente oncológico con neumonía se prescribirá inicialmente tratamiento antibiótico empírico intravenoso, pudiendo iniciarse tratamiento antifúngico o antiviral en aquellos pacientes de alto riesgo con patrones radiológicos compatibles, idealmente tras la realización de pruebas microbiológicas (BAL).

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO	
Estable	1º elección: Cefepime 2º elección: Piperacilina tazobactam ¹
Inestabilidad hemodinámica o colonización previa por bacterias multirresistentes	Meropenem + amikacina+ vancomicina o linezolid
OTROS TRATAMIENTOS ANTIMICROBIANOS EMPÍRICOS EN FUNCIÓN DE SOSPECHA DIAGNÓSTICA	
Consolidación o patrón radiológico nodular en paciente con alto riesgo de IFI²	Anfotericina B liposomal
Patrón radiológico intersticial o en vidrio deslustrado en pacientes con hipoxemia, aumento de LDH sin antecedente de profilaxis frente a <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Trimetropin- sulfametoxazol
Patrón radiológico intersticial bilateral en pacientes con antecedentes de TPH alogénico	Ganciclovir

Tabla 4. Tratamiento antimicrobiano empírico

¹Se optará por piperacilina tazobactam en aquellos pacientes con sospecha de aspiración o tratamiento previo prolongado con cefepime.

²Se considerará especialmente en aquellos pacientes con neutropenia < 500/mmc de más de 7 días con fiebre persistente tras 96 horas a pesar de tratamiento antibiótico de amplio espectro. Se podrá demorar la prescripción de antifúngico en aquellos casos en los que se pueda realizar BAL precoz y los resultados de los biomarcadores estén disponibles en 24 horas (tratamiento pre-emptivo o anticipado).

D.2. TRATAMIENTO DIRIGIDO

Tras recibir los resultados de las pruebas diagnósticas se adecuará el tratamiento antibiótico en función de la sensibilidad obtenida en los cultivos. Se mantendrá el antibiótico un mínimo de 7-10 días, pudiendo prolongarse en aquellos pacientes con evolución tórpida o complicaciones.

El tratamiento inicialmente será intravenoso. En aquellos pacientes con estabilidad clínica y aislamiento microbiológico que nos permita el empleo de un antibiótico vía oral con buena penetración a nivel de parénquima pulmonar, se podría realizar tratamiento secuencial oral.

En la tabla 5 se detalla el tratamiento dirigido en caso de neumonía de etiología no bacteriana.

MICROORGANISMO AISLADO	ANTIBIÓTICO	DURACIÓN
Aspergilosis	Voriconazol ¹ Isavuconazol	Mínimo 6 semanas
<i>Pneumocystis jirovecci</i>	Trimetropin sulfametoxazol	21 días
Citomegalovirus	Ganciclovir	Tratamiento de inducción: mínimo 2 semanas ² Tratamiento de mantenimiento: 4 semanas
Influenza A / B	Oseltamivir	10 días
Virus herpes simple 1 y 2	Aciclovir	7-14 días
Adenovirus	Cidofovir	Tratamiento de inducción: 2 semanas Tratamiento de mantenimiento: cada 2 semanas hasta negativización de carga viral ²
SARS CoV2	< 12 años: Remdesivir	3 – 5 días ³
	> 12 años: Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid)	5 días

Tabla 5. Tratamiento antimicrobiano dirigido

¹El tratamiento de elección de la aspergilosis pulmonar en pediatría es voriconazol. Se valorará la utilización de isavuconazol en casos determinados previo consenso con la unidad de Infectología Pediátrica.

²La duración del tratamiento dependerá de la carga viral en sangre, la cual ha de ser negativa antes de suspender tratamiento antiviral.

³ Se puede valorar prolongar a 5 días si se agravan los síntomas.

E. DOSIS DE ANTIMICROBIANOS

ANTIBIÓTICO	DOSIS	DOSIS MÁXIMA DIARIA
ACICLOVIR	30 mg/kg/día cada 8 h	
CIDOFOVIR ¹	Fase de inducción: 5 mg/kg/dosis semanal Fase de mantenimiento: 5 mg/kg/dosis cada 2 semanas Se ha de administrar con probenecid oral: *25-40mg/kg una hora antes *10-20 mg/kg a las 2 y 8 horas	
GANCICLOVIR	Fase de inducción: 5 mg/kg/dosis cada 12 h	

	Fase de mantenimiento: 5 mg/kg/dosis cada 24h	
OSELTAMIVIR	10- 15 kg: 30 mg cada 12 h >15-23 kg: 45 mg cada 12 h >23 -40 kg: 60 mg cada 12 h >40 kg: 75 mg cada 12 h	
NIRMATRELVIR/RITONAVIR	300/100 mg cada 12 horas	
REMEDSIVIR	Día 1: 5 mg/kg/día cada 24 h	200 mg
	Días 2 y 3: 2,5 mg/kg/día cada 24 h	100 mg
AMIKACINA	15-22,5 mg/kg/día cada 24 h	1,5 g
CEFEPIME	150 mg/kg/día cada 8 h	6 g
LINEZOLID	<12 años: 30 mg/kg/día cada 8 h	1800 mg
	> 12 años: 600 mg cada 12 h	
MEROPENEM	60- 120 mg/kg/día cada 8 h	6 g
VANCOMICINA²	60 mg/kg/día cada 6 h	4g
TRIMETROPIN-SULFAMETOXAZOL	15-20 mg/kg/día cada 6-8 horas de trimetropin	320 mg de trimetropin cada 6 h
ANFOTERICINA LIPOSOMAL	B 3 mg/kg/día cada 24 horas	500 mg
VORICONAZOL³	Fase de inducción: 9 mg/kg/dosis cada 12 horas las primeras 24 horas	
	Fase de mantenimiento: 8 mg/kg/dosis cada 12 horas	
ISAVUCONAZOL³	Fase de inducción: 5,4 mg/kg/dosis cada 8 horas durante 48 h	
	Fase de mantenimiento: 5,4 mg/kg/dosis cada 24 h	

¹Cidofovir ha de administrado conjuntamente con probenecid oral hiperhidratación. Se ha de administrar una dosis 3 horas antes de la administración de cidofovir seguido de dos dosis a las 2 y 8 horas tras su administración.

²Se ha de solicitar niveles valle de vancomicina a las 24-48 horas del inicio del tratamiento. La concentración mínima (Cmin) ha de ser de 10-15 mg/l

³Se ha de solicitar niveles valle de voriconazol e isavuconazol. La primera determinación se ha de hacer a los 4-6 días del inicio del tratamiento

La Cmin de voriconazol es de 1-5 mg/l. La concentración mínima de isavuconazol no está establecida, en estudios se han empleado Cmin de 2,5-5 mg/l

F. BIBLIOGRAFÍA

1. Azoluay E, Russell L, Van de Louw AV, Metaxa V, Bauer P et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. Intensive Care Med. 2020; 46 (2): 298- 314.
2. Evans SE, Ost DE. Pneumonia in the neutropenic cancer patient. Curr Opin Pulm Med. 2015; 21 (2): 260-271.
3. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-hematopoietic cell transplantation. Lancet Oncol. 2021;22(6):e254–69
4. Gudiol C, Sabé N, Carratalá J. Is hospital – acquired pneumonia different in transplant recipients? Clinical Microbiology and Infection. 2019; 25:1186-1194.
5. Ramirez JA et al. Treatment of community acquired pneumonia in immunocompromised adults. Chest. 2020; 158 (5):1896-1911.
6. Thomas L, Boatman J. Evaluation of pulmonary abnormalities in recipients of hematopoietic cell transplants and cellular therapies. Transpl Infect Dis. 2023; 25 (Suppl. 1):e14137.
7. Voulgaridou A, Athanasiadou K, Athanasiadou E, Roilides E, Papakonstantinou E. Pulmonary infections complications in children with hematologic malignancies and chemotherapy- induced neutropenia. Diseases. 2020; 8 (3): 32.