

NEUTROPENIA FEBRIL

Autores: María Mora Loro, Begoña Carazo Gallego¹, Guiomar Gutiérrez Schiaffino²

¹ Infectología Pediátrica. UGC de Pediatría. ² Oncología Pediátrica. UGC Pediatría.

Fecha actualización: septiembre 2024

1. INTRODUCCIÓN

La **neutropenia febril (NF)** es una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario y uso de antimicrobianos en pacientes pediátricos oncohematológicos.

Se define como la presencia de fiebre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ en una sola determinación o $> 38^{\circ}\text{C}$ en dos mediciones separadas al menos una hora, asociado a recuento absoluto de neutrófilos (NA) $\leq 500/\text{mm}^3$ o a un descenso esperable a una cifra de NA $< 500/\text{mm}^3$ en las siguientes 48 horas.

El principal objetivo de la estratificación de riesgo en los pacientes oncohematológicos es identificar pacientes con bajo riesgo de desarrollar infección bacteriana invasiva y baja probabilidad de complicaciones. En espera de escalas validadas en nuestra población, consideraremos de alto riesgo aquellos que cumplan al menos una de las características descritas en la **tabla 1**.

PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL CON ALTO RIESGO DE COMPLICACIONES
Neutropenia profunda ($\leq 100/\text{mm}^3$) y prolongada (> 7 días)
Pacientes con LMA o LLA en inducción o recaída
Neutropenia en los primeros 30 días tras TPH
Presencia de alguna de las siguientes comorbilidades: • Inestabilidad hemodinámica • Disminución del nivel de consciencia o alteración neurológica de nueva aparición • Mucositis grave (grados III-IV) • Empeoramiento o aparición de nuevos síntomas gastrointestinales (vómitos, diarrea...) • Signos de infección de catéter intravascular • Infiltrados pulmonares o hipoxemia de nueva aparición
Evidencia de insuficiencia hepática y/o renal
Elevación marcada de RFA (PCR ≥ 90 mg/L, PCT ≥ 2 mg/L)
Trombopenia $\leq 50.000/\text{mm}^3$ asociada a uno o más factores de los anteriores.

Tabla 1. Pacientes considerados de alto riesgo para infección bacteriana invasiva.

LMA: leucemia mieloblástica aguda, LLA: leucemia linfoblástica aguda, TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos, RFA: reactantes de fase aguda, PCR: proteína C reactiva

2. ETIOLOGÍA

La etiología bacteriana es la causa más frecuente de NF, siendo los bacilos gramnegativos (BGN) los microorganismos más frecuentemente implicados (*E.coli*, *Klebsiella spp.*, *P.aeruginosa*...). No obstante, en los últimos años, el uso de catéteres venosos centrales, quimioterapias (QT) intensivas y profilaxis frente a BGN ha supuesto un aumento de infecciones por cocos grampositivos (CGP), entre los que encontramos estafilococos coagulasa negativos (ECN), *S. aureus* y *Enterococcus spp.*

Los virus, principalmente respiratorios (*Rinovirus*, *VRS*, *Influenza*, *SARS CoV2*...), son otra causa frecuente de NF. Dentro de la etiología fúngica, destacamos las infecciones por *Candida* y *Aspergillus spp.*

3. DIAGNÓSTICO

PRUEBAS DE LABORATORIO	
Análisis de sangre - Hemograma. - Bioquímica básica. - Reactantes de fase aguda (RFA).	Se deberá solicitar una analítica con hemograma, iones, función renal y hepática para valorar estado de hidratación y toxicidades de QT, así como determinación de RFA: proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT).
Test antigénicos y PCR múltiple en exudado nasofaríngeo <i>Rhinovirus, SARS-CoV2, Influenza A y B, VRS...</i>	Se realizarán <u>en pacientes sintomáticos o en periodo epidémico</u> . Si el paciente es capaz de expectorar, se recomienda recoger una muestra de esputo para cultivo bacteriano.
Hemocultivos Centrales y periféricos diferenciales	Se extraerán <u>hemocultivos centrales de cada una de las luces del catéter junto con hemocultivo periférico para realización de cultivo diferencial</u> . Se recomienda, asimismo, la retirada de catéteres venosos temporales en caso de sospecha de infección asociada.
Urocultivo y sedimento urinario	Deberán realizarse <u>únicamente si hay disponibilidad de recogida de la muestra de forma no invasiva y sin retrasar el inicio de la antibioterapia empírica</u> .
Coprocultivo, Ag virales en heces y toxina de <i>C. difficile</i>	Indicado en pacientes con diarrea. En niños ≥ 2 años con diarrea persistente y coprocultivo negativo, se deberá solicitar a su vez la toxina de <i>C. difficile</i> .
Se extraerán muestras de posibles focos infecciosos en función de la sospecha clínica (exudados, LCR...) así como biopsia de lesiones cutáneo-mucosas para cultivo, técnicas de biología molecular y estudio anatomopatológico (despistaje VHS, VVZ, enterovirus, hongos...).	
PRUEBAS DE IMAGEN	
Radiografía de tórax	<u>Solo en pacientes con síntomas respiratorios.</u> <i>En caso de infiltrado radiológico de etiología incierta en pacientes con insuficiencia respiratoria, se recomienda completar estudio con TC de tórax y realización de lavado broncoalveolar (LBA).</i>
TC de tórax	En pacientes graves con insuficiencia respiratoria aguda y/o despistaje de infección fúngica invasiva (apartado 4.1).
Ecografía de abdomen	En pacientes con sintomatología digestiva (dolor abdominal, diarrea persistente...) para despistaje de colitis neutropénica o complicaciones.
TC/RM craneal	Si disminución del nivel de consciencia, focalidad o clínica neurológica asociada.

Tabla 2. Pruebas complementarias en pacientes con neutropenia febril.

4. TRATAMIENTO EMPÍRICO

Se propone el uso de antibioterapia oral y el manejo domiciliario **en pacientes de bajo riesgo** seleccionados (aquellos que no cumplen los criterios de la tabla 1) tras vigilancia hospitalaria durante 12-24 horas seguida de control analítico previo al alta. El antibiótico de elección será la terapia combinada con amoxicilina-clavulánico y ciprofloxacino, pudiéndose emplear levofloxacino oral en monoterapia como alternativa. Las indicaciones para empleo de antibioterapia oral se describen en la **tabla 3**.

INDICACIONES ANTIBIOTERAPIA ORAL Y MANEJO AMBULATORIO
- Pacientes que no cumplan ningún factor relacionado con alto riesgo (<i>ver tabla 1</i>). - Pacientes estables tras vigilancia hospitalaria 12-24 horas. - Adecuada tolerancia oral. - Ausencia de trastornos malabsortivos.

- Entorno familiar adecuado.
- Buen nivel socioeconómico.
- Adecuada adherencia terapéutica.

Tabla 3. Indicaciones de antibioterapia oral y manejo ambulatorio.

En **pacientes de alto riesgo**, se requerirá de ingreso hospitalario en todos los casos. La elección del antibiótico a emplear dependerá de la estabilidad hemodinámica (HD) del paciente y el riesgo de infección bacteriana multirresistente (MR).

ANTIBIOTERAPIA EMPÍRICA EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL		
	ESTABILIDAD HD Y BAJO RIESGO DE MR	INESTABILIDAD HD +/- ALTO RIESGO MR
BAJO RIESGO	Amoxicilina-clavulánico+ ciprofloxacino VO Alternativa: levofloxacino VO <i>*Vía oral y manejo ambulatorio en pacientes seleccionados que cumplan las indicaciones expuestas en la tabla 3.</i>	Los pacientes inestables y/o con riesgo de MR son considerados de alto riesgo por definición.
ALTO RIESGO	Monoterapia: cefepime IV	Terapia combinada: meropenem IV +/- amikacina IV +/- vancomicina IV +/- caspofungina o anfotericina B liposomal IV

Tabla 4. Terapia empírica de elección en función del riesgo del paciente y la situación hemodinámica.

La duración del tratamiento será variable según la evolución clínica y el aislamiento en cultivos según lo indicado en la **tabla 5**.

	INFECCIÓN CONFIRMADA	INFECCIÓN NO CONFIRMADA
BAJO RIESGO	• Antibioterapia dirigida según antibiograma. • Control del foco infeccioso (retirada de catéteres, drenaje de colecciones...)	Si paciente afebril más de 48 horas y no crecimiento en cultivos tras 72 horas de incubación: <u>suspender antibioterapia</u>. *En pacientes con elevación de RFA sin aislamiento microbiológico que hayan precisado ingreso se puede valorar mantener antibioterapia 5-7 días iv o realizar terapia oral secuencial con vigilancia estrecha hasta un total de 5-7 días de tratamiento antibiótico.
ALTO RIESGO	• Duración del tratamiento variable según aislamiento (<u>mínimo 7 días</u>). • Paso secuencial a oral si disponible. • En NF grave, se debe mantener vigilancia estrecha en las 48-72 horas tras suspender la antibioterapia.	Si buena evolución clínica en pacientes con terapia combinada: <u>simplificar a monoterapia</u>. Si paciente afebril más de 48 horas y no crecimiento en cultivos tras 72 horas de incubación, <u>suspender el tratamiento</u>: • <u>tras inicio de recuperación medular</u> (incremento de NA $\geq$ 100/mm³) o • <u>tras completar 5-7 días de tratamiento</u>. En pacientes inestables inicialmente con buena evolución clínica: <u>mantener antibioterapia empírica un mínimo de 7 días</u>.

Tabla 5. Simplificación de la terapia antimicrobiana y duración del tratamiento en función de la confirmación microbiológica y el riesgo del paciente.

4.1 INFECCIÓN FÚNGICA INVASIVA

Sospecharemos la presencia de infección fúngica invasiva (IFI) en pacientes con neutropenia grave y fiebre prolongada (≥ 96 horas) a pesar del uso de antibioterapia adecuada.

En pacientes inestables o factores de riesgo de candidiasis invasiva se solicitarán HC diferenciales, biomarcadores como B-D-Glucano (BDG) y estudio de extensión (fondo de ojo, ecocardiograma, ecografía abdominal +/- TC/RM craneal y/o punción lumbar en pacientes con clínica neurológica asociada), iniciándose tratamiento antifúngico empírico, siendo de elección las equinocandinas como la caspofungina. En pacientes con sospecha de infección del SNC, se empleará anfotericina B liposomal (AMB-L) de entrada por la mala difusión de las equinocandinas en SNC.

Por el contrario, en pacientes estables con buen estado general se valorará la realización de TC de tórax y determinación de biomarcadores (galactomanano y B-D-glucano en sangre) para despistaje de infección por hongos filamentosos, independientemente de que presenten clínica respiratoria o no. En caso de biomarcadores positivos y/o TC de tórax compatible con IFI, se programará la realización de lavado broncoalveolar y se iniciará tratamiento antifúngico con anfotericina B liposomal (AMB-L) (terapia anticipada). En aquellos pacientes en los que no se puedan obtener resultados de biomarcadores y/o pruebas de imagen en 24 horas se podrá iniciar tratamiento empírico con AMB-L (terapia empírica) en espera de resultados.

5. DOSIS DE ANTIMICROBIANOS

AGENTE ANTIMICROBIANO	DOSIS / INTERVALO ADMINISTRACION	DOSIS MÁXIMA DIARIA
Amikacina	15-22,5 mg/kg/día IV/IM c/24 h	1,5 g
Amoxicilina-clavulánico	80 mg/kg/día VO c/8h 100-150 mg/kg/día IV c/8h	VO: 3 g de amoxicilina IV: 6 g de amoxicilina
Anfotericina B liposomal	3-5 mg/kg/día IV c/24h	500 mg
Caspofungina	70 mg/m ² /día (primer día), seguido de 50 mg/m ² /día IV c/24h	70 mg
Cefepime	150 mg/kg/día IV c/8h	6 g
Ceftazidima	150-200 mg/kg/día IV/IM C/8h	8 g
Ciprofloxacino	30-40 mg/kg/día VO c/8h	1,5 g
Fluconazol	Dosis carga 12 mg/kg (máx. 800 mg/día), mantenimiento 6-12 mg/kg IV/VO c/24h	800 mg
Isavuconazol ¹	5,4 mg/kg/dosis c/8h durante 48 horas (6 administraciones), seguido de 5,4 mg/kg/día c/24 h IV/VO	
Levofloxacino	10 mg/kg VO c/12h (<5 años)/ c/24h (> 5 años)	750 mg/día
Meropenem	60 mg/kg/día IV c/8h <i>En infecciones graves: 120 mg/kg/día IV en perfusión extendida en 3 horas</i>	6 g
Teicoplanina	10 mg/kg/dosis cada 12 horas (3 dosis), seguido de mantenimiento 6 mg/kg IV c/24h	800 mg/dosis
Vancomicina	40-60 mg/kg/día IV c/6-8 h	4 g
Voriconazol ¹	Carga 9 mg/kg/dosis, mantenimiento 8 mg/kg/dosis IV/VO	

	c/8 h (< 12 años) / c/12h (≥ 12 años)	
--	---------------------------------------	--

Tabla 6. Posología de antimicrobianos indicados en paciente con neutropenia febril.

¹Se 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

1. BIBLIOGRAFÍA

- Martínez L, et al. Documento de consenso de manejo de neutropenia febril en el paciente pediátrico oncohematológico de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP). Anales de Pediatría, marzo 2023.
- Lehrnbecher T, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children with Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2023 Update. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 2023.
- Lehrnbecher T, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. Lancet Oncol, 2021.
- Delebarre M, et al. Differential risk of severe infection in febrile neutropenia among children with blood cancer or solid tumor. Journal of Infection. The British Infection Association, 2019.