

Consideraciones especiales de la neutropenia febril en el paciente pediátrico

M.Teresa Olivé-Oliveras^a e Isabel Ruiz-Camps^b

^aServicio de Hematología y Oncología Infantil. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España. ^bServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital General. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona. España.

La neutropenia febril es una complicación común en el niño oncohematológico. Se define por la presencia de fiebre $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ o $\geq 38^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, junto con una cifra de neutrófilos $\leq 500/\mu\text{l}$. Habitualmente estos niños ingresan en el hospital y reciben antibioterapia empírica de amplio espectro. Recientes estudios apoyan la posibilidad de un alta precoz o el manejo ambulatorio para unos casos seleccionados de neutropenia febril. Esto conlleva una disminución del riesgo de infecciones nosocomiales, una reducción del uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro, con la consiguiente disminución de resistencia, toxicidad y costes. Todo ello redundará en una mejor calidad de vida del niño. La incidencia estimada de bacteriemias en niños con neutropenia febril es del 10-36%. Sin embargo, la experiencia de múltiples centros sugiere que no todos los niños tienen el mismo riesgo de complicaciones o muerte debido a la infección, que es muy inferior en comparación con los adultos.

Palabras clave: Neutropenia febril. Paciente pediátrico. Factores de riesgo. Tratamiento empírico.

Special features of febrile neutropenia in pediatric patients

Febrile neutropenia is a common complication in pediatric oncohematological patients. It is defined by fever $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ or ≥ 38 for more than one hour together with a neutrophil count of $\leq 500/\mu\text{l}$. These children are usually admitted to hospital and receive empirical broad-spectrum antibiotic therapy. Recent studies support the possibility of early discharge or outpatient management in selected cases of febrile neutropenia. This translates into a lower risk of nosocomial infections and a reduction in the discriminate use of broad-spectrum antibiotics, with a consequent reduction in resistance, toxicity and costs. All of these factors would improve the patient's quality of life. The estimated incidence of bacteremia in children with febrile neutropenia is 10-36%. However, the experience of multiple centers suggests that not all children have the

same risk of complications or death due to infection and that the risk is much lower than that in adults.

Key words: Febrile neutropenia. Pediatric patients. Risk factors. Empirical treatment.

Introducción

Las complicaciones infecciosas en el paciente neutropénico presentan importantes morbilidad y mortalidad y requieren una rápida evaluación intrahospitalaria y la administración precoz de antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa¹. Dado que aproximadamente el 65% de los episodios febriles neutropénicos son debidos a infecciones bacterianas, con o sin bacteriemia, y la dificultad de detectar datos de alarma en la primera evaluación del niño^{2,3}, dicha praxis está ampliamente consensuada. Si bien el uso de tratamientos agresivos de inicio reduce la morbilidad debida a la infección, pueden aparecer los siguientes efectos adversos: toxicidad, infecciones nosocomiales y sobreinfecciones fúngicas; también pueden repercutir en otros aspectos psicosociales y los costes económicos. Dichos inconvenientes, junto con la detección de grupos heterogéneos y diferentes riesgos de morbilidad en relación con la infección, han comportado que a escala mundial se considere un tratamiento más selectivo de dichos pacientes, incluida la antibioterapia de corta duración, y el manejo ambulatorio en beneficio del niño y su familia, en cuanto a la calidad de vida, y de los sistemas de salud. Durante las últimas décadas, por una parte, se han diseñado estrategias diagnósticas y terapéuticas cada vez más eficaces para estos pacientes y, por otra, se han comunicado cambios en la epidemiología de estas infecciones que han obligado a replantear distintas pautas de profilaxis y de antibioterapia empírica y, finalmente, se ha clasificado al paciente en diferentes grupos de riesgo. Todos estos conceptos han quedado plasmados en multitud de guías y recomendaciones realizadas por expertos para el tratamiento de la neutropenia febril. En este capítulo se ha procurado tener en cuenta tanto los protocolos consensuados en el ámbito internacional como las observaciones relativas a la epidemiología local y a las connotaciones especiales que puedan tener los niños.

Epidemiología de la infección

En los años cincuenta, *Staphylococcus aureus* era el responsable de la mayor parte de las infecciones en pacientes neutropénicos. En los años sesenta y setenta las bac-

Correspondencia: Dra. M.T. Olivé Oliveras.
Servicio de Hematología y Oncología Infantil.
Hospital Vall d'Hebron.
Paseo Vall d'Hebron, 119-129.
08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: tolive@vhebron.net

terias gramnegativas emergieron como patógenos predominantes, entre las que destacaba *Pseudomonas aeruginosa*. A partir de los años ochenta empezó a observarse, en relación con el uso de profilaxis, el resurgimiento de las bacterias grampositivas, especialmente los estafilococos coagulasa negativa (ECN) y menos frecuentemente *S. aureus* y *Enterococcus* spp.⁴. También hay que destacar la aparición de bacterias grampositivas que previamente no se observaban en este contexto, como *Streptococcus viridans*, *Corynebacterium jeikeium* y *Bacillus* spp. Este cambio en la epidemiología de la infección se ha relacionado con diversos factores, entre los que destacan los protocolos de quimioterapia más agresivos que producen mucositis y aplasias más intensas, el empleo de sistemas de acceso venoso permanente en muchos pacientes y también el uso de profilaxis antibiótica con fármacos activos frente a bacterias gramnegativas, como cotrimoxazol y quinolonas.

Sin embargo, nuevamente se ha descrito un incremento en el número de infecciones por gramnegativos. Haupt et al⁵ describen un aumento en estas bacteriemias de un 3,4% anual en los niños tratados en su centro hospitalario. Este hecho ha sido constatado por varios autores⁴, y es difícil saber si la causa es el cese de la profilaxis universal con quinolonas o un aumento en la resistencia a éstas, ya que se ha observado en centros donde nunca se han usado, en centros donde todavía se usan y en los que se ha dejado de usarlas recientemente^{6,7}. Así pues, la cobertura antibiótica empírica de estos microorganismos es necesaria, no sólo por su virulencia, sino porque son la causa más frecuente de infección si consideramos otras localizaciones además de la sangre.

En muchas instituciones se ha constatado la emergencia de patógenos resistentes, como estafilococos resistentes a la meticilina, gramnegativos productores de betalactamasas de amplio espectro, infecciones por *Stenotrophomonas maltophilia*, etc., debido al uso de antibióticos de amplio espectro que producen la selección de cepas resistentes. Este hecho conlleva la necesidad de realizar controles epidemiológicos que detecten la presencia de brotes en los diferentes centros, así como la adopción de métodos de control y política antibiótica.

Estratificación de riesgo en la neutropenia febril

Tal como se comenta en otro capítulo de esta monografía, Talcott et al⁸ y Klastersky et al⁹ evidenciaron la gran heterogeneidad de los pacientes con neutropenia febril y los clasificaron en diversas subpoblaciones en función del riesgo de presentar complicaciones. En los pacientes pediátricos, tanto los estudios para identificar los factores de riesgo de infección bacteriana invasiva (IBI) como los que nos sirvan para un manejo selectivo son escasos. Se describen 5 factores de riesgo independientes: aumento de la proteína C reactiva (PCR), hipotensión, recaída en la enfermedad de base, recuento plaquetario < 50.000/µl y haber recibido quimioterapia los 7 días previos al episodio. En función de ello, Santolaya et al¹⁰ detectaron en un estudio de 447 episodios de neutropenia febril una incidencia de IBI del 2, el 17, el 48, el 75 y el 100% en los pacientes con 0, 1, 2, 3, 4 o más factores de riesgo, respectivamente. En un estudio retrospectivo¹¹, con la finalidad de estratificar grupos de riesgo

en la población pediátrica, se revisaron 509 episodios febriles en 161 niños. De éstos, un 27% fue documentado microbiológicamente con un 16% de hemocultivos positivos. Sólo un 12% de pacientes sin síntomas iniciales de sepsis presentaron hemocultivos positivos, frente a un 40% en los pacientes con síntomas iniciales de sepsis. Rackoff et al¹², en un estudio prospectivo sobre 115 episodios de neutropenia febril en 72 niños, identificaron un grupo de bajo riesgo en función del recuento inicial de monocitos. Ningún paciente con cifras superiores a 100/µl desarrolló bacteriemia (bajo riesgo), mientras que los pacientes con monocitos inferiores a 100/µl y fiebre superior a 39 °C la presentaron en el 48% de los casos (alto riesgo). El 19% de los pacientes con monocitos inferiores a 100/µl y fiebre que no reunían las características antes descritas (riesgo intermedio) desarrolló bacteriemia. El valor predictivo de la cifra de monocitos en niños ha sido validado en otros estudios¹³; así, tras analizar un total de 1.171 episodios febriles, los pacientes que presentaban monocitos > 155/µl al inicio tuvieron un 6,1% de hemocultivos positivos. Ninguno requirió terapia intensiva y todos sobrevivieron. Los autores concluyen que dicho grupo podría beneficiarse de un manejo ambulatorio. Hay pocos estudios prospectivos con valor predictivo en niños con neutropenia febril. Recientemente, Klaassen et al¹⁴ realizaron un estudio que analizaba 227 episodios en 140 niños, excluidos los que desarrollaron la neutropenia febril estando ingresados, presentaban comorbilidad, neumonía o estaban en fase inicial de diagnóstico de cáncer y los pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos 6 meses antes. En el grupo de bajo riesgo con un recuento de monocitos superior a 100/µl, la incidencia de IBI fue del 8%, frente al 18-35% en el grupo de alto riesgo con unas cifras de monocitos < 100/µl. Sobre la base de estas categorizaciones, podemos definir un grupo de pacientes de bajo riesgo que pueden recibir un tratamiento por vía oral, con un apoyo familiar adecuado para asumir la situación y un control estricto por parte de los médicos responsables.

Valoración de la respuesta y cese del tratamiento antibiótico

En diferentes estudios que emplean monoterapia (cefepima, ceftazidima, carbapenem) y biterapia con la asociación de un aminoglucósido, el descenso de la fiebre se produce entre el segundo y el séptimo día (alrededor del quinto día)¹⁵⁻¹⁸, y es más precoz en los pacientes de bajo riesgo. Aunque se dispone de poca información al respecto, hay un cierto consenso en que el principal factor que determina la duración del tratamiento antibiótico es el recuento de neutrófilos. Si dicha cifra es > 500 células/µl durante 2 días consecutivos, no hay foco definitivo de la infección y los cultivos son negativos, los antibióticos pueden interrumpirse si el paciente lleva 48 h apirético (fig. 1). Si se ha aislado un microorganismo causante de la infección, puede cambiarse el régimen antibiótico por uno más barato y con menos efectos adversos. Se ha suscitado una cierta controversia acerca de si éste debe conservar o no la amplia cobertura por miedo a presentar bacteriemias de brecha. En total se aconseja un mínimo de 5-7 días de tratamiento o mantenerlo hasta la erradicación del germen causante. Respecto a la vía de adminis-

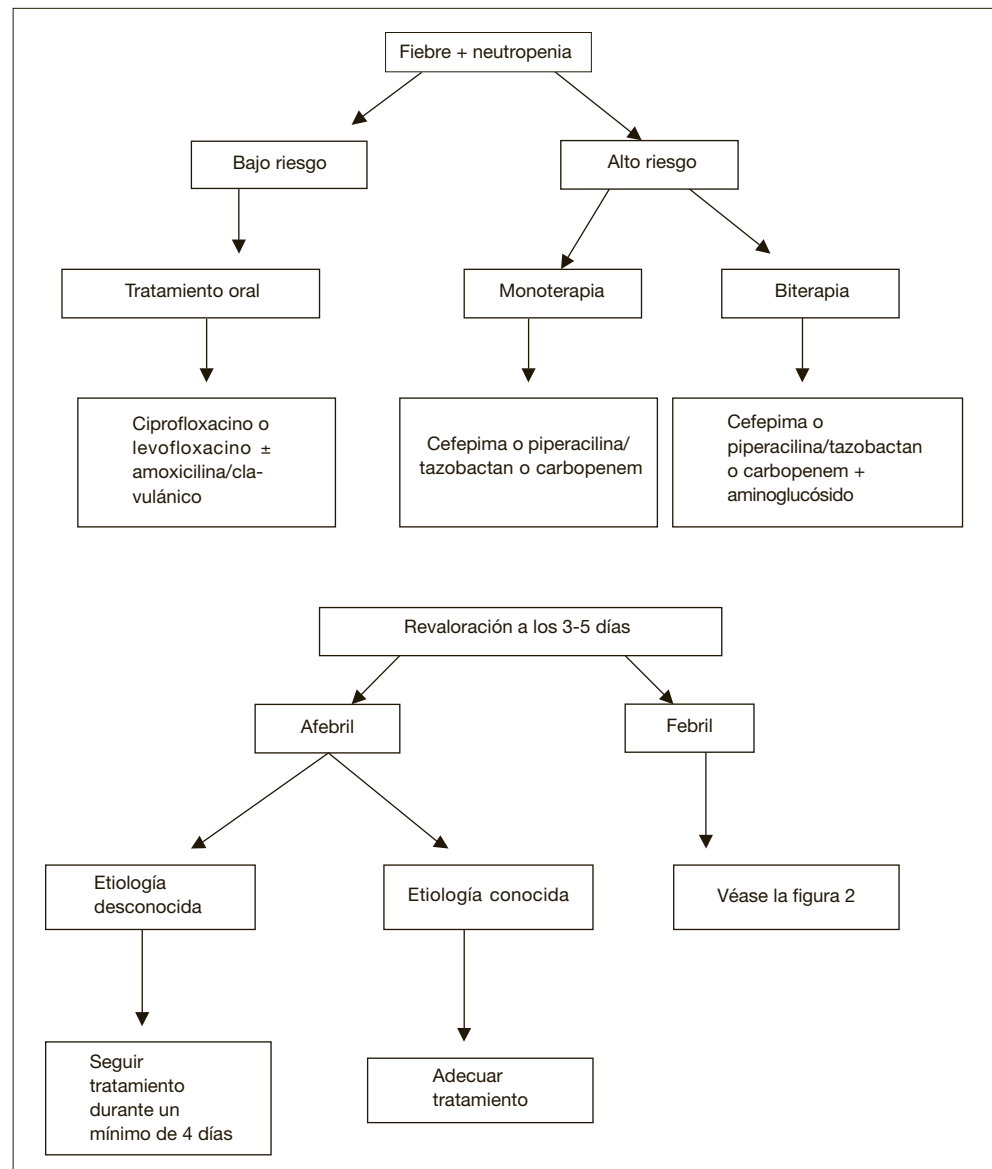


Figura 1. Manejo de la neutropenia febril. Inicio de tratamiento.

tración, si a los 2-3 días de tratamiento intravenoso el paciente está estable y no se ha aislado ningún microorganismo, puede plantearse el tratamiento oral con amoxicilina-clavulánico asociado a ciprofloxacino. En niños, varios estudios¹⁹ muestran que el cambio a la vía oral con cefixima es igualmente eficaz como continuación al tratamiento intravenoso.

En caso de persistencia de la fiebre durante más de 3-5 días sin evidencia de foco infeccioso ni aislamiento de microorganismo, debemos plantearnos si el paciente presenta una infección no bacteriana, una bacteriana resistente al antibiótico utilizado, una respuesta antibiótica lenta, la aparición de una segunda infección, fiebre medicamentosa, una infección de catéter, etc. (fig. 2). Tras una valoración precisa del paciente, se puede continuar el mismo tratamiento, cambiar o añadir antibióticos o añadir un antifúngico de forma empírica cambiando o sin cambiar el tratamiento previo. Para adoptar una de estas pautas es preciso individualizar cada caso y valorar el estado clínico

del paciente, el riesgo de infecciones bacterianas y/o fúngicas y la duración prevista de la neutropenia.

En los pacientes que persisten neutropénicos al día 7, si inicialmente eran de bajo riesgo y no han presentado complicaciones, puede interrumpirse el tratamiento a los 5-7 días de apirexia. En los pacientes de alto riesgo hay autores que aconsejan continuar con el tratamiento²⁰, al haberse constatado una mayor tasa de recaídas, mientras que otros aconsejan suspenderlo si el paciente está afebril y estable, sin mucositis y con una cifra de neutrófilos > 100/μl. Esta segunda opción tiene las ventajas de reducir el riesgo de toxicidad por fármacos y las sobreinfecciones por hongos o bacterias resistentes²¹. Sin embargo, el paciente debe ser estrechamente controlado y se debe reinstaurar el tratamiento intravenoso si reaparece la fiebre o cualquier nueva infección.

En los pacientes en quienes se prevé una neutropenia prolongada, principalmente los hematológicos, siempre que se encuentren estables y no se haya evidenciado foco

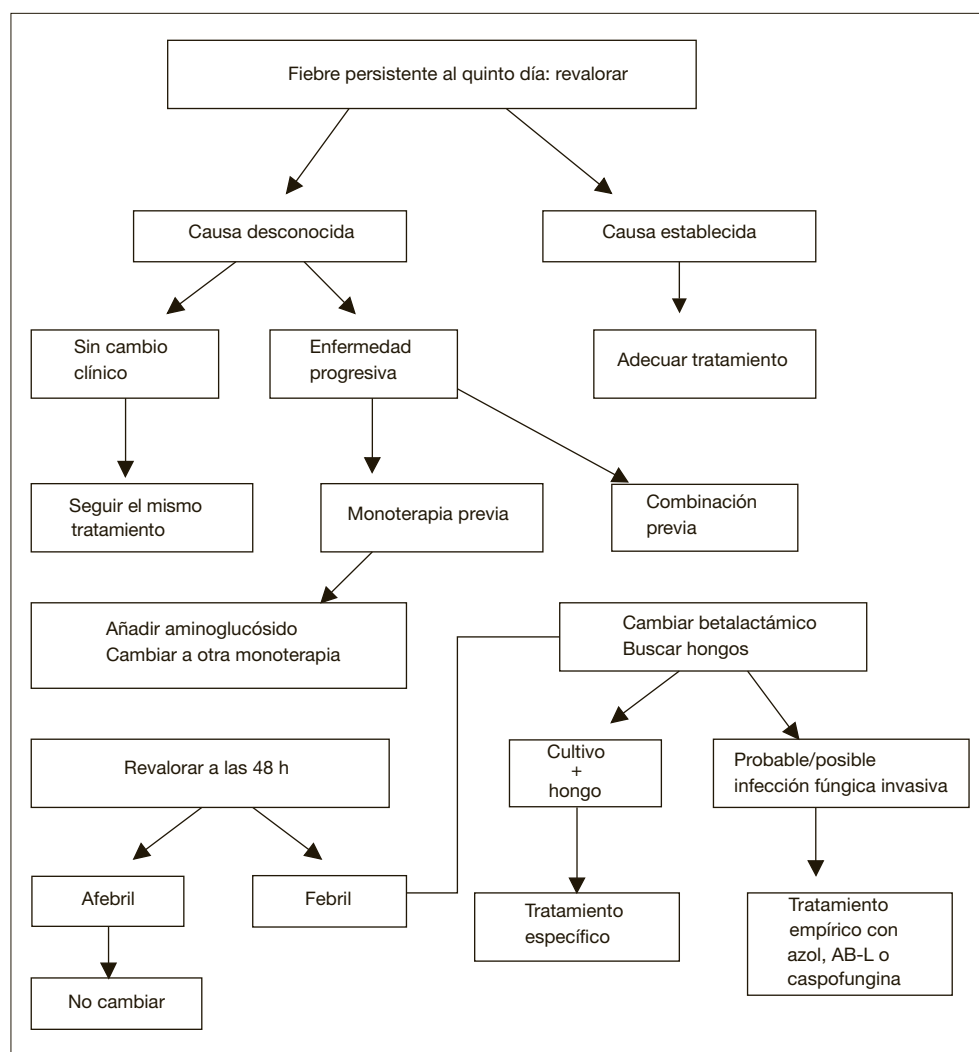


Figura 2. Manejo de la neutropenia con fiebre persistente al cabo de 3-5 días. AB-L: anfotericina B liposomal.

de infección, puede considerarse la interrupción del tratamiento a las 2 semanas o cambiar a un régimen antibiótico profiláctico^{21,22}.

Uso empírico de antifúngicos en la neutropenia febril

Los principales factores predisponentes para el desarrollo de una infección fúngica invasiva (IFI) son la neutropenia y el uso de corticoides, pero también influyen el tratamiento antibiótico, la mucositis, la presencia de catéteres venosos y otros factores ambientales, como las obras en el interior o el exterior del hospital y los problemas con el aire acondicionado, que predisponen a la infección por hongos miceliales. Las infecciones por *Candida* spp., la infección fúngica más frecuente durante la neutropenia, se desarrollan a partir de la segunda semana, y las infecciones por *Aspergillus* spp. aparecen a partir de la tercera semana, es decir, en pacientes con neutropenia más prolongada, como los que están en tratamiento para la leucemia aguda y en los sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Dada la dificultad diagnóstica de estas infecciones y que el retraso en la instauración

de un tratamiento eficaz comportaba una elevada mortalidad, emergió el concepto de tratamiento empírico de la neutropenia febril con anfotericina B desoxicolato, basado en dos estudios prospectivos y aleatorizados^{20,23}; con la aparición de los nuevos antifúngicos, menos tóxicos e igualmente eficaces, se llevaron a cabo otros estudios. Walsh et al²⁴, en un estudio aleatorizado a doble ciego, demostraron igualdad en la eficacia entre la anfotericina convencional y la liposomal, un menor número de fungemias de brecha y toxicidad con el uso de la anfotericina B liposomal (AB-L). Otros estudios se han realizado con anfotericinas lipídicas, y han demostrado una igualdad en su eficacia, que la AB-L es la menos tóxica, y que a dosis bajas (1-3 mg/kg/día) es tan eficaz como a dosis altas (5 mg/kg/día) en el manejo de la neutropenia febril^{25,26}.

Con la aparición de los nuevos azoles, aunque con un menor número de pacientes, itraconazol demostró resultados similares²⁷. Sin embargo, por problemas en el planteamiento del estudio²⁸, voriconazol, aunque no demostró resultados significativamente diferentes, no ha sido aprobado por la FDA para su uso en la neutropenia febril. Recientemente, caspofungina ha demostrado también su eficacia como tratamiento empírico de la neutropenia febril²⁹. En resumen, y tomando como objetivo final la respuesta

clínica favorable y como secundario la aparición de fungemias de brecha, no hay diferencias respecto a su eficacia entre los antifúngicos disponibles en la actualidad, pero sí en cuanto a su perfil de seguridad. Por sus diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas podemos individualizar su utilización en cada paciente. Sin embargo, debemos considerar que la fiebre obedece a diferentes causas, y tan sólo una pequeña proporción de pacientes se beneficia de este tratamiento^{30,31}.

Por ello, actualmente el uso del tratamiento antifúngico empírico está siendo modificado en la medida en que se seleccionan de forma más específica las subpoblaciones de pacientes que presentan un mayor riesgo de IFI (leucemia aguda mieloblástica y trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos), ya que se inicia una profilaxis antifúngica posiblemente más eficaz dirigida a esta población. Por otra parte, la aparición de nuevos marcadores de laboratorio de infección que ayudan a diagnosticar de forma más precoz la presencia de hongos permite el paso de un tratamiento empírico a un tratamiento *pre-emptive* o dirigido, con el consecuente ahorro de fármacos y toxicidades.

Bibliografía

- Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, et al. The child with cancer and infection: I. Empiric therapy for fever and neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr*. 1991;119:679-94.
- Klastersky J. Febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol*. 1993;5:625-32.
- Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R. Fever in the pediatric and young adult patient with cancer: a prospective study of 1001 episodes. *Medicine*. 1982;61:163-5.
- Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clin Infect Dis*. 2005;40 Suppl 4: 240-5.
- Houpt R, Romanengo M, Fears T, Viscoli C, Castagnola E. Incidence of septicemias and invasive mycoses in children undergoing treatment for solid tumours: a 12 year experience at a single Italian institution. *Eur J Cancer*. 2001;37:2413-9.
- Bow EJ, Coewen R. Reduced requirement for antibiotic therapy targeting gram-negative organism in febrile, neutropenic patients with cancer who are receiving antibacterial chemotherapy with oral quinolones. *Clin Infect Dis*. 1995;20:907-12.
- Cornelissen JJ, Rozenberg-Arska M, Dekker AW. Discontinuation of intravenous antibiotic therapy during persistent neutropenia in patients receiving prophylaxis with oral ciprofloxacin. *Clin Infect Dis*. 1995;21:1300-2.
- Talcott JA, Siegel RD, Finberg R, Goldman L. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol*. 1992;10:316-22.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18:3038-51.
- Santolaya ME, Álvarez AM, Avilés CI, et al. Prospective evaluation of a model of prediction of invasive bacterial infection risk among children with cancer, fever, and neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2002;35:678-83.
- Lucas KG, Brown AE, Armstrong D, et al. The identification of febrile neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteraemia and complications of sepsis. *Cancer*. 1996;77:791-8.
- Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, et al. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 1996;14:919-24.
- Baorto EP, Aquino VM, Mullen CA, et al. Clinical parameters associated with low bacteremia risk in 1,100 pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Cancer*. 2001;92:909-13.
- Klaassen RJ, Goodman TR, Doyle JJ. "Low risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. 2000;18:1012-9.
- Rikonen P. Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 1991;10:918-23.
- Charnas R, Luthi AR, Ruch W. Once daily ceftriaxone plus amikacin vs. three times daily ceftazidime plus amikacin for treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:346-53.
- Eggimann P, Glauser MP, Aoun M, Meunier F, Calandra T. Cefepime monotherapy for the empirical treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother*. 1993;32 Suppl B:151-63.
- Bow EJ, Loewen R, Vaughan D. Reduced requirement for antibiotic therapy targeting gram-negative organisms in febrile, neutropenic patients with cancer who are receiving antibacterial chemoprophylaxis with oral quinolones. *Clin Infect Dis*. 1995;20:907-12.
- Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis*. 2001;32:36-43.
- Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med*. 1979;67:194-200.
- Crane L, Komskian S, Sauber A, et al. Antibiotic therapy in febrile neutropenic patients: what is the optimum duration of therapy? [abstract]. In: Program and abstracts of the 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Los Angeles). Washington: American Society for Microbiology; 1988. p. 114.
- Hughes WT, Patterson G. Post-sepsis prophylaxis in cancer patients. *Cancer*. 1984;53:137-41.
- EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Empirical antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med*. 1989;86:668-72.
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. 1999;340:764-71.
- Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2000;31:1155-63.
- Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R, Rolston K, Lim J, Raad I, et al. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. Ambisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2001;40:511-20.
- Bogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;135:412-22.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002;346:225-34.
- Walsh TJ, Sable C, DePauw B, et al. A randomized, double-blind, multicenter trial of caspofungin vs. liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med*. 2004;351:1391-402.
- Windgard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 1:38-43.
- Klastersky J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia. More rational and less empirical? *N Engl J Med*. 2004;351:1445-7.
- Rolston KVI. The Infectious Diseases Society of America 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in patients with Cancer and Neutropenia: Salient Features and Comments. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 1:44-8.