# Neutropenia febril en pacientes con enfermedad onco-hematológica

**Miguel Ángel Lendínez Ramírez**[a], **Begoña Carazo Gallego**[b]

[a] Oncología pediátrica. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga
[b] Infectología pediátrica e Inmunodeficiencias. Unidad de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga

Fecha de actualización: 18/05/2023

**Cita sugerida:** Lendínez Ramírez M A, Carazo Gallego B. Neutropenia febril en pacientes con enfermedad onco-hematológica. En Guía-ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea]. Consultado el dd-mm-aaaa. Disponible en http://www.guia-abe.es

## Introducción / puntos clave

La neutropenia febril es una de las principales complicaciones en pacientes oncológicos en tratamiento activo, siendo fundamental el inicio de antibioterapia intravenosa de amplio espectro de forma precoz. El retraso en el tratamiento antibiótico se relaciona con aumento tanto de morbilidad como de mortalidad.

Se define clásicamente como la presencia de fiebre ≥ 38,3ºC en una sola determinación o > 38ºC en dos mediciones separadas al menos una hora, asociado a recuento absoluto de neutrófilos <500/mm3 o a un descenso esperable a una cifra de NA <500/mm3 en las siguientes 48 horas.

En caso de infección bacteriana, la etiología más frecuente en países desarrollados son las bacterias grampositivas, reportándose en las últimas décadas un aumento en microorganismos resistentes. También se describen otras posibles causas como infecciones víricas y no infecciosas como la transfusión de hemoderivados, el tratamiento citostático, la propia enfermedad oncológica de base o comorbilidades como la mucositis.

El objetivo de este texto es describir el manejo antibiótico empírico inicial de la NF sin foco claro en niños con enfermedad oncológica sometidos a quimioterapia, así como el antibiótico empírico recomendado en pacientes con NF y foco infeccioso establecido. La elección del antibiótico empírico va a depender del riesgo del paciente para desarrollar una IBG, la gravedad del cuadro infeccioso y el antecedente de colonización o infección previa por bacterias resistentes. El tratamiento antibiótico ha de administrarse de manera precoz, siendo ideal su administración en la primera hora desde su llegada al hospital.

De manera general, se recomienda ingreso hospitalario, aunque, en casos seleccionados de bajo riesgo infeccioso y BEG, podría plantearse un manejo ambulatorio con antibiótico oral, siempre que pueda realizarse un seguimiento del paciente en consulta externa.

Según la evolución del proceso infeccioso y los resultados de las pruebas microbiológicas, se instaurará un tratamiento dirigido en función de la sensibilidad del microorganismo aislado y el foco infeccioso. En aquellos pacientes sin foco claro y sin aislamiento microbiológico, la duración y reducción del espectro antimicrobiano ha de ser individualizada.

Es importante destacar el manejo de otras situaciones clínicas en pacientes con neutropenia de causa no oncológica que requieren acciones específicas que no son desarrolladas en este texto. Entre ellas se encuentran:

- El hallazgo de neutropenia aislada en niños asintomáticos sin patología oncológica requiere controles clínicos, recuentos hematológicos seriados y adoptar medidas terapéuticas en función de cada caso.
- Los niños febriles con BEG y sin antecedentes patológicos en los que se objetive neutropenia, deben ser manejados inicialmente como cualquier niño de la misma edad con fiebre sin foco y BEG. Si el niño no tiene BEG debe valorarse la realización de estudios complementarios y tratamiento antibiótico empírico.
- Los niños con trastornos hematológicos con neutropenia (anemia aplásica, neutropenia congénita, neutropenia cíclica, neutropenia crónica benigna), con síndrome febril son candidatos a la realización de estudios complementarios y tratamiento antibiótico empírico adaptado al riesgo de cada paciente.

**Cambios más importantes respecto a la versión anterior** (v.1/2008): Se incluyen los factores de riesgo de desarrollar infección bacteriana grave. Tratamiento empírico de cuadros clínicos infecciosos más frecuentes en el paciente con NF. Manejo ambulatorio de pacientes seleccionados, de bajo riesgo.

| **Factores de riesgo[1]** | |
|---|---|
| **Relacionados con el paciente** | - Edad < 5 años<br>- Portador de dispositivos (catéter venoso central, VDVP)<br>- Desnutrición<br>- Comorbilidades (patología respiratoria o neurológica de base) |
| **Relacionados con enfermedad de base** | - Tumores hematológicos (leucemia/linfoma)<br>- Enfermedad progresiva/en recaída<br>- Afectación médula ósea<br>- Trasplante de progenitores hematopoyéticos<br>- Último ciclo de quimioterapia en los 7 días previos |
| **Relacionados con el episodio** | - Fiebre > 39ºC<br>- Duración de neutropenia (>7-10 días)<br>- Grado de neutropenia (muy grave < 200/mm3)<br>- Recuento monocitos (<100/mm3)<br>- Hemoglobina < 7g/dl o > 10g/dl<br>- Plaquetas < 50.000/mm3<br>- PCR > 90 mg/dl, procalcitonina >2 ng/ml<br>- Signos de inestabilidad hemodinámica (hipotensión arterial, taquicardia) |

| **Exámenes complementarios[2]** | |
|---|---|
| **Pruebas de laboratorio** | |
| **Análisis de sangre[3]**<br>Hemograma<br>RFA (Proteína C reactiva, procalcitonina)<br>Bioquímica básica | Hemograma y RFA: útiles para determinar la gravedad del episodio de NF y valorar la necesidad de transfusión de hemoderivados<br>Bioquímica: posibles toxicidades derivadas del tratamiento |
| **Exudado nasofaríngeo**<br>Influenza A y B<br>SARS-CoV2<br>VRS<br>Otros virus respiratorios | Si síntomas respiratorios<br>Recomendado en época epidémica |
| **Hemocultivos[4]**<br>Central +/- periférico con crecimiento diferencial | Ha de extraerse previo a la administración de la primera dosis de antibiótico<br>Valorar cultivo periférico según riesgo de infección de catéter venoso central |
| **Urocultivo** | Indicado en pacientes en los que se pueda recoger muestra de micción media<br>No demorar inicio de antibioterapia por su obtención<br>Rentabilidad baja de la tira reactiva / sedimento (ausencia de leucocituria) |
| **Otros** | - Heces: coprocultivo + antígeno rotavirus/adenovirus/norovirus + toxina *Clostridioides difficile*; si foco gastrointestinal<br>- Punción lumbar: sólo si sospecha de meningitis/infección SNC<br>- Cultivo exudado (herida, drenajes, vías…) según sospecha clínica |
| **Pruebas de imagen** | |

| | |
|---|---|
| **Radiografía de tórax** | No de forma rutinaria, indicada si síntomas respiratorios. |
| **Otros** | Se realizarán otros estudios en función de los signos/síntomas de focalidad y en pacientes con persistencia de la fiebre y ausencia de foco[2]. |

| **Microorganismos habituales** | |
|---|---|
| Bacterias grampositivas | *Staphylococcus* coagulasa negativa<br>*Staphylococcus aureus*<br>*Streptococcus* spp.<br>*Enterococcus* spp.<br>*Corynebacterium* spp.<br>*Clostridioides* spp. |
| Bacterias gramnegativas | *Escherichia coli*<br>*Klebsiella* spp.<br>*Pseudomonas* spp.<br>*Enterobacter* spp. |
| Virus | Virus respiratorios comunitarios: influenza, VRS, SARS-CoV2, etc.<br>Virus del herpes simple<br>Virus varicela-zoster |
| Hongos | *Candida* spp.<br>*Aspergillus* spp.<br>*Pneumocystis jirovecci* |

| **Tratamiento empírico inicial** | |
|---|---|
| **Bajo riesgo (pacientes que no presentan características mencionadas en el apartado de Alto riesgo)** | |
| Betalactámico con actividad antipseudomona en monoterapia IV (cefepime, ceftazidima o piperacilina-tazobactam)<br>En casos seleccionados, valorar tratamiento ambulatorio con levofloxacino VO o amoxicilina-clavulánico VO + ciprofloxacino VO[5] | |
| **Alto riesgo** | |
| Estabilidad clínica | Betalactámico con actividad antipseudomona IV en monoterapia (cefepime, ceftazidima o piperacilina-tazobactam) |
| Mucositis grave<br>Sospecha de infección relacionada con catéter<br>Colonización por *Staphylococcus* spp<br>Alta prevalencia de SAMR | Betalactámico con actividad antipseudomona IV + glucopéptido IV (teicoplanina o vancomicina)[6] |
| Afectación del estado general<br>Inestabilidad hemodinámica | Carbapenem IV (meropenem o imipenem-cilastina) +/- amikacina IV +/- glucopéptido IV<br>Considerar añadir Anfotericina B liposomal o caspofungina IV |
| Infección previa o colonización por bacterias resistentes<br>Inestabilidad clínica/ hemodinámica | Ajustar antibiótico empírico en función a sensibilidad previa, especialmente en pacientes de alto riesgo de IBG<br>Si BLEE: Carbapenem IV (meropenem o imipenem-cilastina) |

| **Tratamiento empírico en cuadros clínicos más frecuentes** | | |
|---|---|---|
| **Cuadro clínico** | **Microorganismos habituales** | **Tratamiento** |
| **Mucositis** | *S. grupo viridans, S. aureus, anaerobios, VHS, Candida* spp. | Añadir glucopéptido IV<br>Considerar añadir aciclovir IV<br>Considerar añadir tratamiento antifúngico: fluconazol IV |
| **Esofagitis** | *Candida* spp*., VHS* | - Sospecha de esofagitis fúngica: fluconazol IV o caspofungina IV<br>- Si sospecha de esofagitis herpética: aciclovir IV |
| **Colitis neutropénica**<br><br>**Tiflitis** | *E. coli, Klebsiella spp, Enterobacter spp, S. grupo viridans, Pseudomonas* spp*., Clostridioides* spp., *Candida* spp. | Betalactámico con actividad antipseudomona IV<br>+ metronidazol IV<br>Alternativa: piperacilina-tazobactam IV<br>- Si colonización o antecedente de BLEE: meropenem IV<br>- Si inestabilidad hemodinámica: meropenem IV + aminoglucósido IV+ glucopéptido IV +/- caspofungina IV<br>- Si sospecha *C. difficile* o disbacteriosis: metronidazol VO/IV |
| **Infección relacionada con catéter** | *Staphylococcus* coagulasa-negativa, *S. aureus, Bacillus spp.,* bacilos gramnegativos (*Pseudomonas* spp*., S. maltophilia*)*, Candida* spp. | Betalactámico con actividad antipseudomona IV + glucopéptido IV<br>- Si sospecha de candidemia: fluconazol o caspofungina IV<br>- Retirada o sellado del CVC: vancomicina (si aislamiento grampositivo) / amikacina (si aislamiento gramnegativo) |
| **Infiltrados pulmonares** | *S. pneumoniae, S.* grupo viridans, *M. pneumoniae, C. pneumoniae, L. pneumoniae,* bacilos gramnegativos, anaerobios.<br>Influenza, VRS, SARS-CoV2, otros virus respiratorios<br>Hongos: *P. jiroveci, Aspergillus* spp. | Betalactámico con actividad antipseudomona IV + glucopéptido IV<br>- Si sospecha de infección por *Pneumocystis jirovecci* (infiltrado intersticial, hipoxemia, linfopenia mantenida, patrón intersticial, en paciente con corticoides a altas dosis, temozolamida, inmunomoduladores): TMP-SMX IV +/- corticoides sistémicos<br>- Si sospecha de IFI: voriconazol o anfotericina B liposomal IV<br>- En época epidémica de gripe asociar oseltamivir VO |
| **Infección urinaria** | Enterobacterias, *Enterococcus* spp*., Pseudomonas* spp*., Candida* spp. | Antibiótico empírico en función de epidemiología local<br>- Se recomienda betalactámico con actividad antipseudomona<br>- Si colonización o infección previo por BLEE: meropenem IV |
| **Infección SNC y neuroquirúrgica** | Estafilococos coagulasa-negativos, *S. aureus*, *S. pneumoniae, Listeria monocytogenes, Cryptococcus neoformans,* VHS | Betalactámico con actividad antipseudomona o meropenem IV +/- vancomicina IV[7] |

| **Otras medidas terapéuticas** |
|---|
| **Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)[8]:** Filgrastim 5 mg/kg/día, cada 24 horas, SC/IV. Max. 300mcg |
| **Antipiréticos/Analgésicos:** AINEs en primer lugar. Asociar analgésicos opiáceos según escala de la OMS. |
| **Antieméticos:** Ondansetrón 0,15 mg/kg/dosis IV cada 4 h o 2 mg/dosis VO cada 12h en < 10 Kg y 4 mg/dosis VO cada 12h en > 10 Kg |
| **Aislamiento respiratorio** |
| **Sellado de catéter/Retirada[9]** |

| **Antiinfecciosos en neutropenia febril. Posología** | |
|---|---|
| **Aciclovir** | 10mg/kg/dosis, cada 8 horas. Max. 20mg/kg/dosis IV |
| **Amikacina** | 15-22,5 mg/kg/día, cada 24 horas. IV, IM |
| **Amoxicilina-Clavulánico** | 80 mg/kg/día, cada 8 horas. VO |
| **Anfotericina B liposomal** | 3-5 mg/kg/día cada 24 horas. En infusión lenta IV |
| **Caspofungina** | 70 mg/m$^2$ el primer día; seguida de 50 mg/m$^2$/día. Max. 70mg/día. IV |
| **Cefepime** | 150 mg/kg/día, cada 8 horas. Max. 6 g/día IV |
| **Ceftazidima** | 150-200 mg/kg/día, cada 8 horas. Max. 6 g/día IV |
| **Ciprofloxacino** | 30-40 mg/kg/día cada 12 h VO o 30 mg/kg/día cada 8 h IV.<br>Max VO 1.5 g/día, IV 1.2 g/día |
| **Levofloxacino** | 6 meses - 5 años 16-20 mg/kg/día, cada 12h. VO, IV.<br>Mayores de 5 años: 10 mg/kg/día, cada 24h. VO, IV. Max 750mg día |
| **Meropenem** | 60 mg/kg/día cada 8h. Sospecha de meningitis 120mg/kg/día. Max 6g/día. IV |
| **Metronidazol** | 30 mg/kg/día, cada 6-8 horas. Max. 4g/día. Max 2,25 g/día VO, 4g/día IV. VO, IV |
| **Piperacilina-Tazobactam** | 300- 400 mg/kg/día, cada 6-8 horas. Max. 16 g de piperacilina IV |
| **Teicoplanina** | 10 mg/kg/dosis cada 12 horas 3 dosis, posteriormente cada 24h.<br>Max 800mg/día. IV |
| **Trimetoprim-Sulfametoxazol** | 20/100mg/kg/día, cada 6-8 horas. Max. trimetoprim 320 mg/ 6 horas. VO, IV |
| **Vancomicina[10]** | 40-60 mg/kg/día, cada 6-8 horas IV. Máx. inicial 4g/día IV |

**Referencias bibliográficas**


- L. Martínez Campos et al. Documento de consenso de manejo de neutropenia febril en el paciente oncohematológico de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica (SEHOP) An Pediatr. 2023. https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.03.012.
- Lehrnbecher, T.; et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children with Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. J. Clin. Oncol. 2017, 35, 2082–2094.
- Alison G. Freifeld, Eric J. 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 Clinical Infectious Diseases 2011;22:e56–e93.
- Kebudi R, Kizilocak H. Febrile Neutropenia in Children with Cancer: Approach to Diagnosis and Treatment. Current Pediatric Reviews. 2018 ;14(3):204-209.
- Aguado JM, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.06.005
- García Hidalgo, L. (2017). Infecciones en el paciente oncológico. En Urda, AL. Diagnóstico y terapéutica en pediatría (2ª Ed., p. 1248). Madrid: Panamericana.
- Avilés-Robles MJ, et al. Safety and efficacy of step-down to oral outpatient treatment versus inpatient antimicrobial treatment in pediatric cancer patients with febrile neutropenia: A noninferiority multicenter randomized clinical trial. Pediatr Blood Cancer. 2020; e28251

- Diana Averbuch, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia Haematologica, 98(12), 1826-1835. 2013
- Phillips R; et al. Prevention and management of neutropenic sepsis in patients with cancer: summary of NICE guidance. BMJ 2012;345: e5368
- Cennamo, F.; et al. Update on Febrile Neutropenia in Pediatric Oncological Patients Undergoing Chemotherapy. Children 2021, 8, 1086. https:// doi.org/10.3390/children8121086
- 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; 22 (6):e270-e280.
- Cross SJ, Patel JR, Wolf J. Diagnosis and management typhlitis and neutropenic enterocolitis in children with cancer. Pediatr Infect Dis J. 2022;41 (8):e326-e328.
- Chaves F, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and (SEIMC) and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). Med Intensiva. 2018; 42 (1):5-36.
- Dosis de antibiótico adaptadas de: Tabla de dosis de antibióticos en pediatría. Versión 1.0. Grupo de trabajo PROA- SEIP en colaboración con la Asociación Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). En: https://www.seipweb.es/dosisantibioticos/.
- Dosis de antifúngicos adaptadas de: Alonso-Martínez C., Mendoza-Palomar N. Fernández-Polo A., Soler-Palacín P. Antifúngicos sistémicos en pediatría (versión 1.0/2021). En Guía- ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea]. Consultado el dd-mm-aaaa. Disponible en http://www.guia-abe.es


**Abreviaturas**: **BEG:** buen estado general. **CVC:** cateter venoso central. **G-CSF**: Factor estimulante de las colonias de granulocitos (filgrastim). **IBG:** infección bacteriana grave. **IFI:** infección fúngica invasiva. **IV**: vía intravenosa. **NA**: Recuento absoluto de neutrófilos. **NF**: neutropenia febril. **PCR**: reacción de la cadena polimerasa. **RFA**: Reactantes de fase aguda. **SARM:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. **SC**: vía subcutánea. **TC**: tomografía computerizada. **TMP-SMX:** Trimetoprim-sulfametoxazol. **VDVP**: Válvula de derivación ventrículo peritoneal. **VO:** vía oral.

### Notas aclaratorias

1. Existen diferentes factores a tener en cuenta en el manejo del paciente con NF cuya presencia se relaciona con una mayor gravedad del episodio y, por tanto, mayor probabilidad de desarrollar IBG. Se han publicado diferentes escalas pediátricas que clasifican a estos pacientes, de forma general, en alto o bajo riesgo de desarrollar infección bacteriana invasiva. Aunque no existe ninguna escala validada a día de hoy en población pediátrica, las últimas recomendaciones orientan a los centros a adoptar estrategias de estratificación del riesgo existentes de acuerdo con las características locales e incorporarlas al manejo rutinario los pacientes.

2. En esta tabla se incluyen los exámenes iniciales. Si persisten fiebre y neutropenia a pesar de antibioterapia de amplio espectro (> 96 horas) se recomienda ampliar estudio para despistaje de IFI. En los últimos años se ha objetivado un aumento en el número de IFI por especies de *Candida* no *albicans* y por hongos filamentosos, especialmente *Aspergillus* spp. En estos casos, estaría indicada la realización de TC de tórax y biomarcadores, entre los que se incluye galactomanano, ß-D-glucano y PCR fúngica. Si tras la realización de las pruebas complementarias el paciente tiene sospecha de IFI por hongo filamentoso (imágenes sugerentes en TC de tórax y/o biomarcadores positivos) estaría indicada la realización de lavado broncoalveolar. En aquellos pacientes con IFI por *Candida spp.*, ha de realizarse un estudio de extensión que incluya ecocardiografía, ecografía abdominal y fondo de ojo.

3. Los controles de hemograma y RFA se han de realizar de manera seriada para valorar la evolución de la neutropenia y el alcance del proceso infeccioso.

4. En pacientes portadores de CVC de varias luces, se han de extraer hemocultivos de todas las luces. Se recomienda la realización de hemocultivos seriados al menos cada 48 horas ante persistencia de fiebre y neutropenia. Se considera **bacteriemia relacionada con CVC** si se aísla el mismo microorganismo en ambos hemocultivos (central y periférico) con diferencia de >2 horas o 5 veces más colonias en el cultivo obtenido del RVC con respecto al periférico

5. En ausencia de comorbilidades, buen estado general, previsión de neutropenia inferior a 7 días, buena tolerancia oral y accesibilidad al hospital. Explicar signos y síntomas de alarma y tener en cuenta preferencia de la familia. Los pacientes considerados de bajo riesgo y subsidiarios de tratamiento ambulatorio deben consensuarse siempre con el equipo de oncología habitual del paciente que pueda establecer un plan de seguimiento estrecho.

6. Considerar según el paciente teicoplanina frente a la vancomicina; en pacientes oncohematológicos la función renal se puede ver disminuida por otros tratamientos nefrotóxicos, enfermedad de base, etc.

7. En pacientes con lesiones ocupantes de espacio, considerar otras etiologías como *Cryptococcus, Listeria, Nocardia,* hongo filamentoso*, Toxoplasma.*

8. Uso de G-CSF siempre en caso de neutropenia inducida por quimioterapia en tumores sólidos de cualquier origen. En linfomas y leucemias su uso es aún controvertido y se reserva para los casos de muy alto riesgo e infección grave.

9. Las indicaciones para retirar el catéter son: infección del túnel del catéter o reservorio, inestabilidad hemodinámica, catéter no funcionante, complicaciones metastásicas (endocarditis, tromboflebitis y embolismo pulmonar), bacteriemia persistente tras 72h de tratamiento adecuado y bacteriemia por *S. aureus,* bacilos gramnegativos, *Candida* spp. *y* micobacterias.

10. Las dosis se ajustarán según los niveles plasmáticos.

Notas: la *Guía ABE* se actualiza al menos 1 vez al año. Próxima revisión prevista en el segundo semestre de 2007. Los autores y editores recomiendan aplicar estas recomendaciones con sentido crítico en función de la experiencia del médico, de los condicionantes de cada paciente y del entorno asistencial concreto; así mismo se aconseja consultar también otras fuentes para minimizar la probabilidad de errores. Texto dirigido exclusivamente a profesionales.

[ⓘ] Más información en: http://infodoctor.org/gipi/
[✉] Comentarios y sugerencias en: laguiaabe@gmail.com

Con la colaboración de: el gipi, lúa ediciones 3.0

[©] Guía_ABE, 2007. ISBN: 978-84-95028-65-5