

El niño neutropénico febril (consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica - SLIPE)

Pío López, M.D. - Universidad del Valle, Colombia

Definición

Definimos **neutropenia** como el recuento absoluto de neutrófilos (RAN), incluyendo Neutrófilos y células en banda, menor de 1.500/mm³. La neutropenia la podemos clasificar de acuerdo con el número de neutrófilos en: Leve: RAN de 1500-1000/mm³; moderada RAN de 1000-500/mm³; y severa: RAN de <500/mm³. Se establece un límite en los pacientes con RAN<500/mm³ (neutropenia severa), ya que estos pacientes tienen un aumento significativo en el riesgo de infección. Se sabe que aproximadamente el 80% de pacientes con RAN<500 tendrán un episodio febril. Obviamente los pacientes con mayor riesgo de tener infecciones severas son aquellos con RAN<100/mm³ y una granulocitopenia de más de 10 días.

Fiebre: se define la misma como aquel registro mayor a 38,5°C, o 2 picos mayores de 38°C en un período de 24 horas. Los pacientes neutropénicos moderados o severos febriles deben ser considerados como una urgencia infectológica por lo cual deben ser internados para una pronta evaluación y tratamiento médico correspondiente.

Es muy importante tener en cuenta, con los pacientes neutropénicos, que:

- La fiebre es un elemento sensible y específico de infección, ya que otros signos clínicos de infección pueden estar ausentes.
- Las infecciones no tratadas, en especial las relacionadas por bacilos gram(-), tienen una elevada mortalidad.
- El riesgo de infección documentada tiene relación directa con la neutropenia, la velocidad de descenso de neutrófilos y su duración. La recuperación del recuento de neutrófilos es un factor crítico en respuesta a la superinfección.
- Hay que tener en cuenta la variabilidad de los gérmenes de acuerdo con cada institución y su correspondiente sensibilidad a los antibióticos.
- La iniciación de un tratamiento antibiótico de amplio espectro debe ser indicado precozmente.
- Las causas de granulocitopenia graves son diversas, siendo actualmente la mayoría de ellas secundarias a procesos malignos, especialmente la leucemia aguda, linfomas, carcinomas o sarcomas, trasplante de órganos, síndrome de inmunodeficiencia. Otras son transitorias relacionadas a infecciones virales como CMV, congénitas o inducida por drogas.

Factores que predisponen a una infección

Distintos factores se relacionan y predisponen al desarrollo de una infección, siendo la neutropenia por sí misma el principal y más importante factor de riesgo, seguido por la disfunción de la inmunidad celular y humoral. También se cita la alteración de las barreras naturales producida por los agentes quimioterapéuticos o por la enfermedad de base, permitiendo la invasión directa de gérmenes de la flora endógena (translocación).

Otras situaciones como la esplenectomía (tanto funcional como anatómica), los procedimientos invasivos (catéter venoso, sonda vesical, ARM), la edad del paciente (pacientes menores de 1 año), el uso de antibióticos seleccionando flora resistente, etc., son factores que favorecerán el desarrollo de una infección.

Se puede clasificar al paciente a su ingreso en bajo o alto riesgo según los siguientes criterios:

1. Bajo riesgo si presenta:

- Enfermedad de base en remisión.
- Neutropenia que aparece luego de más de 10 días de realizada la quimioterapia.
- Buen estado general.
- Mayor de 12 meses de edad.
- La no **evidencia** de mucositis, compromiso perianal, celulitis extensa o neumopatía.
- Alguna evidencia de recuperación medular.

2. Alto riesgo si presenta:

- Enfermedad no controlada
- Neutropenia precoz < 7 días,
- Falta de recuperación medular,
- La presencia de foco (compromiso perianal, mucositis severa, neumopatía, celulitis extensa),
- Persistencia de fiebre,
- Mal estado general.

De acuerdo con la evolución también se puede clasificar al paciente como de bajo riesgo si tenemos:

- Evidencia de recuperación medular.
- Hemocultivos negativos.
- Afebril por más de 24 hs.
- Cualquier infección localizada bajo control.

Evaluación y métodos diagnósticos

El objetivo en el manejo del paciente neutropénico y febril es la detección temprana de cualquier foco infeccioso probable y la instauración precoz de un tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro. En alrededor del 50-70% de episodios no tendremos un diagnóstico microbiológico claro. Por este motivo es imprescindible un examen físico minucioso diario, manteniendo una principal atención en el examen de los tejidos blandos, SNC, pulmones y mucosas (oral/anal) en busca de mucositis, abscesos perianales, fisuras, visión directa de los sitios de salida de catéteres, etc. El fondo de ojo es examen que no se puede dejar de lado por su importancia en algunas patologías sistémicas.

Es muy importante tener en cuenta que, debido a las alteraciones humorales y celulares que estos pacientes presentan, las manifestaciones infecciosas típicas son escasas o inexistentes. En la evaluación de laboratorio se deben incluir un hemograma completo con recuento de plaquetas, 2 hemocultivos periféricos separados en su extracción por 30'. Si el paciente tiene un catéter central se incluirá retrocultivo de cada lumen, con recuento de colonias. Orina completa.

Si se observa lesión y/o supuración en el sitio de salida del catéter, se deberá cultivarla y plantear la necesidad de retirarlo.

Rx Tórax: universalmente pedida y generalmente normal en el paciente asintomático, podría ser prescindible.

EAB y saturometría ante la sospecha de una infección respiratoria baja.

Urocultivo: realizarlo si el paciente tiene síntomas, tiene catéter vesical, o la orina completa resulta patológica.

PCR: Es de utilidad en la 'escarificación de riesgos'. Tiene escasa especificidad para determinar pacientes con probabilidad de sepsis y/o bacteriemia.

Materia fecal: si hay diarrea se debe buscar toxina de *Clostridium difficile* y obviamente bacterias, virus y parásitos.

Piel: en toda lesión que parezca infectada deberá realizarse biopsia y/o cultivo.

LCR: no de rutina, aunque debe plantearse ante sospecha de meningitis.

T.C.Tx: en pacientes sintomáticos y Con Rx normales pero persistentemente febriles, puede ayudar en la búsqueda de foco de infección.

Rx senos paranasales: si hay sintomatología.

Ecocardiografía en aquellos pacientes con catéteres vasculares centrales para descartar endocarditis infecciosa.

ELISA para virus: HVS, CMV, EBV, etc.

La posibilidad de realizar procedimientos invasivos como una endoscopia digestiva o respiratoria con o sin biopsia deberá ser evaluada en cada paciente en particular. Lavado broncoalveolar, biopsia transbronquial.

Otros métodos: marcadores-Scan c/galio: es de limitado valor en pacientes granulocitopénicos. Granulocitos marcados c/Indium 111, Ig marcadas c/111 Indium.

Es importante guardar una alícuota de suero de cada paciente ante la posibilidad de tener que ampliar estudios posteriormente.

Agentes etiológicos más frecuentes

El espectro de organismos predominantes causantes de infección en pacientes neutropénicos febriles es variado y se relacionan con el tipo de tratamiento de la enfermedad de base, el grado de invasividad del paciente, y la institución donde es manejado.

Con el advenimiento de esquemas citostáticos más agresivos, los períodos de neutropenia son cada vez más prolongados y frecuentes, y por consiguiente, mayor el compromiso de los mecanismos de defensa naturales.

Antes de la década de los 60, se observaba una clara predominancia de gérmenes Gram positivos (*Staphylococcus aureus*), responsables de infecciones fatales en pacientes con leucemia aguda.

Las infecciones por estos gérmenes disminuyeron considerablemente en la década de los 70, aumentando en frecuencia los gérmenes Gram negativos (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia Coli*, *Klebsiella* spp.). Hoy en día ha disminuido la frecuencia de estos últimos gérmenes resurgiendo nuevamente la infección por Gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *Streptococcus*) relacionándose principalmente con la utilización de catéter de larga duración (Hickman, Port-a-Cath, etc.), así como al mayor compromiso de mucosas por los esquemas quimioterapéuticos utilizados. Últimamente se ha visto un leve aumento de infecciones por gérmenes poco habituales (Cándida, *Aspergillus*, etc.) relacionado con el uso de antibióticos de amplio espectro, y por los períodos de neutropenia más prolongados ocasionados por quimioterapia más agresiva.

Gérmenes frecuentes: *S aureus*, *epidermidis*, *E Coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*,
S. alfa hemolítico, *Serratia*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*,
Enterococo, *Salmonella*, **HIB**.
Neumococo, *Listeria*

Virus: Herpes, CMV, EBV, Varicela zoster, Hepatitis A,B,C

Hongos: *Candida*, *Aspergillus*, *Criptococo*, *Mucor*

Parásitos: Protozoarios, *Cryptosporidiosis*, *Toxoplasma gondii*,
Torulosis, *Pneumocystis carinii*, *Giardia Strongyloides*

Localizaciones más frecuentes:

Los focos infecciosos más frecuentemente detectados en los pacientes neutropénicos febriles corresponden a: Fauces 25%, vía aérea superior e inferior 25%, piel y tejido celular subcutáneo 15%, urinario 10%, sepsis 7%, gastrointestinal 5%, con un porcentaje de aislamiento del 37% (Marcó del Pont, J. Dto. Pediatría, Hospital Italiano. Buenos Aires).

Terapia antibiótica estándar en el paciente neutropénico febril

La mortalidad en el paciente neutropénico febril continúa siendo importante a pesar de la terapia antibiótica instaurada en forma temprana. Los trabajos iniciales para establecer etiología de las infecciones en este tipo de paciente reportaron infecciones por bacilos Gram negativos tales como *Escherichia coli*, *Enterobacter spp* y *Pseudomonas aeruginosa*. El aumento de la incidencia de septicemia por gram positivos tales como *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* fue atribuido en primera instancia al uso cada vez más frecuente de catéteres venosos centrales en esta población, además del uso de antibióticos con espectro dirigido contra bacilos gram negativos.

Debe presumirse infección en los pacientes con conteo de neutrófilos $<500/\text{ml}$ y que presentan fiebre y deben ser tratados tempranamente con antibióticos de amplio espectro por vía endovenosa y a dosis máximas.

El uso de al menos dos antibióticos es atractivo pues permite una cobertura extensa, sinergismo y reduce la posibilidad de emergencia de resistencias. El uso de 1) aminoglucósidos junto con un betalactámico antiseudomónico; 2) monoterapia (en un intento de reducir la toxicidad y costos y que al mismo tiempo proporcione una cobertura adecuada para los bacilos Gram negativos) como la ceftazidime, cefoperazona, imipenem-cilastatin, meropenem, maxipime; o 3) Vancomicina unida a un aminoglucósido y un antibiótico antiseudomónico, son todas alternativas iniciales en el tratamiento que deberán ser modificadas según el retorno bacteriológico y la evolución clínica y de laboratorio del paciente.