

Manejo de neutropenia febril en el paciente pediátrico oncológico

Management of febrile neutropenia in the pediatric oncological patient

Angélica Michelle Vásquez Chicaiza
angymichu9267@gmail.com
ORCID: 0009-0002-0824-2453
Universidad Tecnológica Equinoccial, Ecuador

Janeth del Pilar López Sevilla
ORCID: 0000-0003-2128-8325
Universidad de las Fuerzas Armadas – ESPE, Ecuador

Vladimir Oswaldo Valenzuela Astudillo
ORCID: 0000-0001-7891-8426
EMASEO-EP, Ecuador

Alex Antonio Tipán Iza
ORCID: 0009-0004-2044-583X
Universidad Central del Ecuador

Santiago José Robalino Montalvo
ORCID: 0009-0006-3918-7230
Universidad de las Américas, Ecuador

Karen Jhuliana Robles Guerrero
ORCID: 0000-0003-1164-2888
Universidad Católica de Cuenca, Ecuador

Vanessa Lizbeth Rodríguez Ramírez
ORCID: 0009-0007-9593-0735
Universidad de las Américas, Ecuador

RESUMEN

Las enfermedades infecciosas presentan altas tasas de morbilidad y mortalidad en pacientes pediátricos con cáncer que reciben tratamiento o trasplantes. La neutropenia febril (NF) representa una de las complicaciones infecciosas más significativas en niños con tumores sanguíneos o sólidos. A pesar de los avances en diagnóstico y tratamiento, esta condición sigue asociada con importantes riesgos para la salud. Mientras la neutropenia febril puede afectar tanto a adultos como a niños, estos últimos enfrentan un mayor riesgo de infecciones de origen desconocido, dado por abordar varios factores de riesgo médico como la neutropenia inducida por la quimioterapia, alteraciones en las barreras cutáneas y mucosas, y el uso de dispositivos intravasculares. La infección bacteriana del torrente sanguíneo es común en casos de neutropenia febril, siendo los organismos grampositivos los más aislados. La prolongación de la NF durante más de 5 días aumenta el riesgo de infecciones fúngicas invasivas. Es crucial utilizar los antibióticos de manera racional, con una cuidadosa consideración de la duración del tratamiento y el espectro antimicrobiano, para hacer frente al incremento de la resistencia a los antimicrobianos. Este breve artículo resume la definición, patogénesis, fisiopatología y tratamiento de la NF en pacientes pediátricos oncológicos.

Palabras clave: neutropenia febril, sepsis neutropénica, malignidad, pediatría, antibióticos de amplio espectro.

ABSTRACT

Infectious diseases present high rates of morbidity and mortality in pediatric cancer patients receiving treatment or transplants. Febrile neutropenia (FN) represents one of the most significant infectious complications in children with blood or solid tumors. Despite advances in diagnosis and treatment, this condition remains associated with significant health risks. While febrile neutropenia can affect both adults and children, the latter face a higher risk of infections of unknown origin, due to addressing several medical risk factors such as chemotherapy-induced neutropenia, alterations in skin and mucosal barriers, and the use of intravascular devices. Bacterial bloodstream infection is common in cases of febrile neutropenia, with gram-positive organisms being the most isolated. Prolonging NF for more than 5 days increases the risk of invasive fungal infections. It is crucial to use antibiotics rationally, with careful consideration of treatment duration and antimicrobial spectrum, to address the rise in antimicrobial resistance. This brief article summarizes the definition, pathogenesis, pathophysiology and treatment of NF in pediatric oncology patients.

Keywords: febrile neutropenia, neutropenic sepsis, malignancy, pediatrics, broad-spectrum antibiotics.

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas, ha habido un cambio progresivo en el pronóstico de los cánceres infantiles debido a varios factores, como un mejor entendimiento de la biología de estas enfermedades y una notoria mejora en la atención de apoyo. A pesar de estos avances, la neutropenia febril, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) por debajo de 500 células/mm³, todavía es una complicación frecuente de la quimioterapia en pacientes pediátricos con cáncer y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. (1) La infección bacteriana del torrente sanguíneo es la causa más común de neutropenia febril, con un mayor aislamiento de organismos grampositivos, aunque los organismos gramnegativos, incluyendo algunos resistentes, están incrementando en frecuencia. Una duración prolongada de la FN, más de 5 días, incrementa el riesgo de infecciones fúngicas invasivas. Las pautas pediátricas actuales recomiendan la hospitalización de pacientes con neutropenia febril, lo que puede afectar negativamente su calidad de vida. Asimismo, estos pacientes suelen recibir antibióticos empíricos de amplio espectro, los cuales conllevan el riesgo de eventos adversos y pueden contribuir al aumento de la resistencia a los patógenos. La demora en el inicio de la administración de antibióticos, especialmente en entornos pediátricos, se ha asociado con mayores índices de sepsis, ingresos a cuidados intensivos y mortalidad. (1,2)

METODOLOGÍA

Para llevar a cabo la revisión bibliográfica, se consultaron diversas fuentes primarias y secundarias obtenidas a través de motores de búsqueda como PubMed®, Trip®, Scopus® y Google Scholar®, utilizando palabras clave y términos MeSH como "Pediatric oncology, children, febrile neutropenia, broad-spectrum antibiotics". Se aplicaron filtros adicionales por tipo de artículo, incluyendo "meta-análisis", "ensayo controlado aleatorizado", "ensayo clínico", "revisión", "revisión sistemática", y se limitó la búsqueda a los trabajos publicados en los últimos 5 años. Inicialmente, se obtuvieron 628 resultados, los cuales fueron discriminados según la pertinencia y relevancia de sus títulos. Después de este proceso, se descartaron 570 trabajos y se analizó el contenido de 58 artículos. Los investigadores revisaron los resúmenes de estas publicaciones, descartando 39 trabajos y seleccionando 19 para la realización del presente artículo de revisión. El análisis final se estructuró en forma de conclusiones, abordando los subtemas: definición, epidemiología, fisiopatología, diagnóstico y manejo de la neutropenia febril en pacientes pediátricos con cáncer.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Definición

La neutropenia convencional se define como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1,5 \times 10^9/L$, que incluye todos los neutrófilos, bandas, mielocitos y metamielocitos. La neutropenia grave se considera generalmente cuando el RAN es $<0,5 \times 10^9/L$, la neutropenia moderada cuando el RAN está entre $0,5$ y $<1,0 \times 10^9/L$, y la neutropenia leve cuando el RAN está entre $1,0$ y $<1,5 \times 10^9/L$. (2) La fiebre suele ser definida por una medición de temperatura $>38^\circ C$. En pacientes oncológicos neutropénicos, la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas considera la fiebre como una temperatura oral única $\geq 38,3^\circ C$ o una temperatura $\geq 38^\circ C$ que persiste durante 1 hora. No obstante, no existe una definición clara de fiebre en niños presuntamente inmunocompetentes con neutropenia. Se desaconseja medir la temperatura rectal en niños con neutropenia grave, debiendo tomarse medidas axilares u orales en niños cooperativos mayores de 5 años. (3)

Epidemiología

La mayoría de los esquemas estándar de quimioterapia utilizados para tratar el cáncer infantil pueden causar periodos de reducción de los glóbulos blancos, y la disminución de los neutrófilos suele ser de más de siete días. La neutropenia febril es más frecuente en niños que reciben quimioterapia para la leucemia mieloide aguda (LMA) y la leucemia linfoblástica aguda (LLA), ya sea al momento del diagnóstico inicial o en una recaída. Los esquemas de tratamiento más intensivos para tumores sólidos, como el neuroblastoma de alto riesgo, el sarcoma de Ewing y los tumores cerebrales malignos, así como el régimen de acondicionamiento mieloablatoivo para el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH) autólogo y alogénico, también se asocian con una reducción prolongada de los neutrófilos y un mayor riesgo de neutropenia febril. (4)

La tasa de mortalidad vinculada a la neutropenia febril en población pediátrica ronda el 2-3% si los pacientes reciben tratamiento con agentes antimicrobianos. Por otro lado, se ha documentado que la mortalidad puede llegar hasta el 50% en pacientes que no reciben terapia con antibióticos durante las primeras 48 horas después del inicio de los síntomas. Los

índices de mortalidad observados en los Estados Unidos son comparables a los reportados en América Latina. Además del impacto en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, la neutropenia febril conlleva considerables costos en términos de atención médica, principalmente debido a hospitalizaciones prolongadas motivadas por complicaciones asociadas. Finalmente, está bien establecido que el suministro oportuno de agentes antimicrobianos puede reducir significativamente la mortalidad provocada por infecciones bacterianas graves. Por el contrario, se ha observado que la demora en la administración de antimicrobianos se correlaciona con un peor pronóstico. (5,6)

Fisiopatología

La patología de la neutropenia febril es causada por múltiples factores. Estos incluyen pancitopenia, supresión de la médula ósea, deficiencias en la inmunidad tanto humoral como celular, mucositis e infecciones asociadas al catéter venoso central (CVC). (6)

La pancitopenia puede ser consecuencia de la administración de fármacos citotóxicos o de la invasión maligna directa de la médula ósea, lo que provoca su insuficiencia. Aunque la anemia y la trombocitopenia se pueden corregir con transfusiones, la neutropenia representa un riesgo significativo para el paciente. Los neutrófilos son fundamentales en la defensa del cuerpo contra las infecciones bacterianas y fúngicas, ya que fagocitan microbios y los eliminan a través diversos métodos, incluyendo la generación de especies reactivas de oxígeno altamente tóxicas, la liberación de mediadores antimicrobianos y la formación de trampas extracelulares. (7)

La neoplasia subyacente puede causar defectos en la función de los neutrófilos, lo que afecta su capacidad para llegar y contener las infecciones. La mucositis provocada por la quimioterapia altera las defensas habituales del sistema gastrointestinal, lo que permite la entrada de bacterias y hongos del tracto gastrointestinal al torrente sanguíneo, considerándose un importante factor causal de la neutropenia febril provocada por organismos gramnegativos. Los CVC pueden ser colonizados por bacterias comensales de la piel, lo que resulta en infecciones invasivas. La mala higiene del CVC puede también causar infecciones por organismos gramnegativos, y las infecciones polimicrobianas son comunes. (8)

La duración de un episodio de neutropenia febril varía según el tiempo que persista la neutropenia y la fiebre. En algunos casos, los pacientes se recuperan en un plazo de 24 a 48 horas después de iniciar el tratamiento con antibióticos de amplio espectro. La neutropenia febril prolongada (más de 5 días) puede estar asociada con infecciones fúngicas, las cuales tienen mayores riesgos y son más difíciles de tratar, lo que eleva la morbimortalidad. Asimismo, la presencia de comorbilidades significativas suele alargar la evolución de la enfermedad. En el caso de los niños que no presenten infección comprobada después de 48 horas de la toma de los hemocultivos iniciales, que hayan estado sin fiebre por más de 24 horas, que se encuentren clínicamente estables y que estén experimentando una recuperación de los neutrófilos, es posible reducir la administración de antibióticos a una dosis oral o bien suspenderlos por completo. En el caso de aquellos con neutropenia persistente (recuentos de neutrófilos constantemente inferiores a $0,5 \times 10^9/L$) sin infección microbiológicamente comprobada, que se encuentren clínicamente bien y sin fiebre, aún es posible considerar una disminución gradual de la terapia. (7,8)

Organismos causantes

La Neutropenia Febril puede ser provocada por diversos patógenos adquiridos en la comunidad, pero también deben considerarse las infecciones oportunistas. Aunque las bacterias suelen ser el agente causal más común, las infecciones virales también son frecuentes en niños. En casos de NF prolongada, se debe tener presente la posibilidad de infecciones fúngicas. Además, es importante tener en cuenta la posibilidad de otras causas no infecciosas de fiebre en pacientes que no mejoran con la terapia antimicrobiana. (6)

1. Bacterias

Los cocos grampositivos, como los estafilococos coagulasa negativos y las especies de estreptococos, son el principal agente patógeno en la neutropenia febril, seguidos por organismos gramnegativos como *Pseudomonas aeruginosa*. El aumento en el uso de fluoroquinolonas se relaciona con la resistencia selectiva. Las infecciones polimicrobianas son cada vez más frecuentes, lo que requiere regímenes antimicrobianos completos para tratar ambos tipos de organismos. Sin embargo, la creciente prevalencia de gramnegativos resistentes está incrementando la resistencia a los antibióticos empíricos. (6,7)

2. Virus

Los virus patógenos respiratorios adquiridos en entornos comunitarios, que son comunes en el ámbito de la pediatría general, también son frecuentes en niños con neutropenia. Dentro de estos, se encuentran la influenza, el virus sincitial respiratorio (VSR), el parainfluenza, el rinovirus, el adenovirus y el coronavirus. En pacientes con neutropenia, estos

virus pueden provocar infecciones del tracto respiratorio inferior de manera más rápida que en individuos inmunocompetentes, y la gravedad y duración de la enfermedad suelen correlacionarse directamente con la duración de la neutropenia. (8)

3. Hongos

Las infecciones fúngicas son más frecuentes en pacientes con inmunosupresión prolongada, especialmente en niños sometidos a regímenes mieloablativos, altas dosis de esteroides, neutropenia prolongada y uso extenso de antibióticos de amplio espectro. Las especies de hongos patógenos más comunes son *Candida*, especialmente *Candida albicans*, que puede atravesar una pared intestinal dañada en casos de mucositis, y *Aspergillus*, que se está volviendo más común con el uso generalizado de la profilaxis antifúngica. Las infecciones por *Aspergillus* afectan principalmente el sistema respiratorio, el sistema nervioso central, los huesos y la piel. (8,9)

4. Infecciones endémicas

Las personas que viven en zonas endémicas de enfermedades infecciosas bacterianas, como la tuberculosis, y de infecciones fúngicas, como *Histoplasma*, *Blastomyces* y *Coccidioides*, pueden enfrentar un mayor riesgo de contraer nuevas infecciones o de que una infección latente se reactive al someterse a quimioterapia. (9)

Diagnóstico

El diagnóstico de neutropenia febril se basa en la evaluación clínica y de laboratorio. Se debe considerar la fiebre y recuento absoluto de neutrófilos bajo, junto con factores adicionales como el tipo y duración reciente de la quimioterapia, presencia de síntomas localizados, historial de contactos infecciosos, comorbilidades relevantes, medicamentos actuales, presencia de CVC y el historial de vacunación. Además, se deben considerar los diagnósticos previos confirmados microbiológicamente y los patrones de resistencia observados. (10)

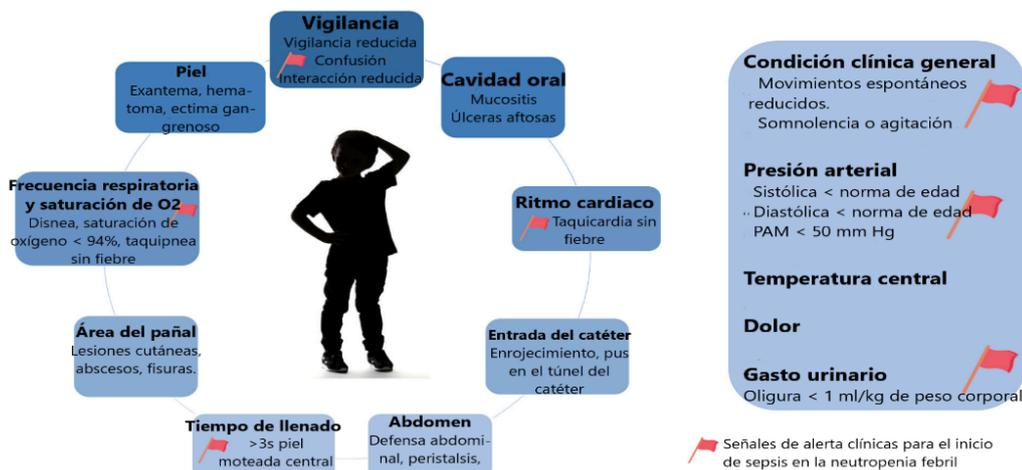
Examen Físico

Un examen físico exhaustivo es fundamental en todos los pacientes con NF y debe repetirse al menos una vez al día mientras el paciente no se encuentra bien. A menudo no se encuentra un foco de infección porque la falta de neutrófilos afecta la capacidad del sistema inmunológico para producir pus, eritema y dolor localizado. Por lo tanto, es esencial una revisión periódica y repetida, y los signos sutiles no deben pasarse por alto ni descartarse como irrelevantes. (10)

El examen debe incluir la medición de signos vitales (temperatura, frecuencia respiratoria, presión arterial y frecuencia cardíaca), evaluación de inestabilidad hemodinámica, signos de infección del tracto respiratorio superior, abscesos cutáneos, mucositis o gingivitis, examen respiratorio cuidadoso, auscultación cardíaca, examen abdominal y búsqueda de hepatoesplenomegalia y fisura anal. Evitar medir la temperatura rectal en pacientes oncológicos debido al riesgo de bacteriemia. (11)

En la figura 1 se detalla el examen clínico que debe tomarse en consideración en pacientes con neutropenia febril con riesgo de sepsis.

Figura 1. Examen clínico y señales de alerta para el inicio de sepsis en pacientes pediátricos con neutropenia febril



Fuente: obtenido de Koenig et al, 2023.

Investigación

Siempre se debe tomar muestras de hemocultivos de cada luz disponible de un CVC. Se recomienda el muestreo repetido de hemocultivos, especialmente en el caso del crecimiento de comensales de la piel, como los estafilococos coagulasa negativos, para distinguir la verdadera infección de la contaminación. Otros análisis de sangre incluyen pruebas de rutina, marcadores de inflamación y gasometría para evaluar la sepsis. Las imágenes diagnósticas, como la radiografía de tórax o la TC, deben considerarse según los síntomas del paciente y la evolución de la fiebre para detectar posibles complicaciones. También se puede realizar una ecografía abdominal para evaluar la afectación fúngica en órganos como el riñón y el hígado. (11,12)

Otras pruebas

- Se debe realizar tira reactiva de orina y urocultivo en niños menores de 5 años. En niños mayores, tomar muestra de orina si la historia o examen revelan síntomas urinarios. En pacientes neutropénicos, no confiar solo en pruebas de tira reactiva o microscopía para determinar el tratamiento. (12)
- Se aconseja tomar frotis de cualquier área de la piel o membrana mucosa que presente inflamación o secreciones, especialmente si hay presencia de secreciones purulentas, con el fin de realizar microscopía y cultivo. (12)
- Los nuevos métodos de diagnóstico, incluyendo la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de sangre, secreciones respiratorias u otros fluidos corporales (excepto la orina), pueden permitir un diagnóstico más veloz y un tratamiento antimicrobiano más específico, potencialmente de menor duración. (12)
- La presencia de diarrea debería provocar consideraciones sobre la posible tiflitis (enterocolitis neutropénica), la posibilidad de infección por *Clostridium difficile* (especialmente en pacientes con trastornos del comportamiento de las células mieloides) y las infecciones por bacterias gramnegativas. (13)
- Diagnosticar una infección por hongos puede resultar especialmente desafiante, y los enfoques de investigación podrían involucrar ecografías abdominales, tomografías computarizadas de tórax y senos nasales, broncoscopias y lavados alveolares para identificar hifas, así como biopsias de lesiones sospechosas. (12,13)

Diagnóstico diferencial

La identificación de un microorganismo infeccioso ocurre solo en el 10-40% de los episodios de NF, siendo la infección del torrente sanguíneo la más común. Otras ubicaciones de infección abarcan el tracto gastrointestinal, el trato respiratorio superior e inferior, el tracto urinario, la piel y los tejidos blandos, debido a la mucositis y la translocación bacteriana. Es crucial considerar las causas no infecciosas de la fiebre, especialmente en pacientes pediátricos y adolescentes que no responden al tratamiento antibiótico. Entre las posibles razones se encuentran la fiebre inducida por antibióticos de amplio espectro, algunos fármacos quimioterapéuticos, la lisis tumoral (especialmente durante la quimioterapia de inducción o al inicio del tratamiento del cáncer), la linfohistiocitosis hemofagocítica (LHH), la reacción a la transfusión sanguínea y la disautonomía con afectación del sistema nervioso central. (14)

Prevención

Las tácticas para prevenir la neutropenia febril secundaria a bacteriemia y sepsis involucran la aplicación de una correcta higiene de manos, el cumplimiento de las políticas de control de infecciones, la integración de prácticas asépticas como las técnicas asépticas sin contacto en la rutina habitual y la educación del paciente y su familia. Muchos protocolos de quimioterapia incluyen asesamiento y estrategias para facilitar la recuperación del recuento de neutrófilos absolutos entre las rondas de tratamiento, con el fin de prevenir episodios prolongados de neutropenia. (14)

En el ámbito pediátrico, tanto en cuidados intensivos como en salas médicas y quirúrgicas, la implementación de paquetes de atención para catéteres venosos centrales ha demostrado ser efectiva en la reducción de la incidencia de infecciones del torrente sanguíneo asociadas a los catéteres centrales (ITSACC). Recientemente se ha publicado evidencia que sugiere la efectividad de las estrategias de paquetes de atención de catéteres venosos centrales en pacientes pediátricos con cáncer, aunque en menor medida. La dificultad para reducir las ITSACC en pacientes oncológicos puede depender de factores como la inmunosupresión subyacente y la pérdida de la integridad de la mucosa, lo que conlleva a la translocación de microorganismos al torrente sanguíneo. Se requiere más investigación para desarrollar estrategias adicionales que reduzcan las ITSACC en pacientes oncológicos pediátricos. (14,15)

Estratificación de riesgo

Hasta la fecha, los modelos de estratificación de riesgo aplicados a pacientes con neutropenia febril permanecen inalterados desde el Consenso Latinoamericano de 2011. La literatura médica internacional menciona seis modelos válidos en pediatría, dos de ellos creados y validados en América Latina para predecir el riesgo de IBI en pacientes. Estos se detallan en la Tabla 1. (15)

Tabla 1. Modelos de estratificación de riesgo de neutropenia febril validados en pediatría

	Rackoff, 1996	Alexander, 2002	Rondinelli, 2002	Santolaya, 2001	Ammann, 2003	Ammann, 2010
Factores relacionados al paciente y a la enfermedad	Ninguno	LMA, L. de Burkitt, LLA, recaída MMO	CCV 2 puntos Edad ≤ 5 años 1 punto	Recaída de leucemia, Quimioterapia dentro de 7 días del episodio	Compromiso MO, CVC, Leucemia células pre-B	Quimioterapia más intensiva que mantención 4 puntos
Factores relacionados con el episodio	RAN	Hipotensión, taquipnea o hipoxia < 94%, cambios Rx Tx, estado mental alterado, mucositis severa, vómitos o dolor abdominal, infección focal, otra razón para hospitalizar	Infección de sitio clínico 4,5 puntos Sin IRA 2,5 puntos Cada grado de fiebre > 38,5 1 punto Hb ≤ 70 g/L	PCR ≥ 90 mg/L Hipotensión Plaquetas ≤ 50.000/mm ³	Ausencia de signos clínicos de infección viral PCR ≥ 50 mg/L RGB ≤ 500/uL HB ≥ 100 g/L	Hb ≥ 9 g/dL 5 puntos RGB < 300/ug 3 puntos Plaquetas ≤ 50.000/mm ³ 3 puntos
Formulación de la escala	RAN ≥ 100/uL = Bajo riesgo de bacteriemia	Ausencia de algún factor de riesgo = Bajo riesgo de complicación	Puntaje total < 6 = Bajo riesgo de complicación infecciosa seria	Ausencia de estos factores o presencia de plaquetas bajas o < 7 días de quimioterapia= Bajo riesgo de IBI	≤ 3 factores de riesgo= Bajo riesgo de infección significativa	Puntaje total < 9 = Bajo riesgo de resultado adverso de NF
Demostración de validez	EE.UU	Reino Unido	Brasil	Chile	Europa	Europa

Fuente: obtenido de Santolaya et al, 2021.

Los pacientes con mayor riesgo de un pronóstico desfavorable son aquellos con leucemia mieloide aguda (LMA) o recaída de leucemia, con neutropenia profunda y prolongada debida a quimioterapia intensiva, fiebre elevada o signos clínicos de sepsis, y marcadores inflamatorios altos. Estos factores de alto riesgo para infección bacteriana invasora, sepsis y/o mortalidad en niños con cáncer, neutropenia y fiebre están resumidos en el Consenso del 2011 y se derivan de los mismos seis modelos previamente mencionados, a los que se agregan biomarcadores validados con éxito en sus respectivos grupos de origen (Tabla 2). Por otro lado, la medición serial (cada 24 horas) de la proteína C reactiva (PCR), combinada con otros biomarcadores, ha resultado útil para predecir el desarrollo de sepsis. Otro biomarcador respaldado por la literatura científica es la medición en serie de IL-8, sin embargo su disponibilidad en Latinoamérica es limitada. (15,16)

Tabla 2. Factores de alto riesgo de Infección Bacteriana Invasora, sepsis y/o mortalidad en pacientes pediátricos oncológicos con neutropenia febril

Variables demográficas
Edad ≥ 12 años; tipo de cáncer: leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor; intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < a 7 días; predicción de duración de la neutropenia > a 7 días
Variables clínicas
Fiebre > 39°C; signos clínicos de sepsis; compromiso respiratorio o digestivo; comorbilidad asociada
Variables hematológicas
RAN < 100/mm ³ ; RAM < 100/mm ³ ; recuento de plaquetas < 50.000/mm ³
Biomarcadores
PCR sérica > 90 mg/L, IL-8 > 300 pg/ml
Hallazgos microbiológicos
Presencia de bacteriemia

Fuente: obtenido de Santolaya et al, 2021.

Manejo

La neutropenia febril se ha considerado tradicionalmente en el entorno hospitalario; no obstante, en tiempos más recientes se han diseñado modelos de estratificación de riesgos para identificar a pacientes con cáncer que podrían beneficiarse de recibir tratamiento ambulatorio o ser dados de alta temprano para continuar el tratamiento en casa una vez estabilizados. La estratificación del riesgo resulta atractiva debido a que el alta temprana se relaciona con ahorros en el cuidado de la salud y tasas reducidas de infecciones nosocomiales en pacientes de bajo riesgo. (16)

La estratificación de los pacientes en neutropenia febril de alto y bajo riesgo se basa en diversos factores, como el estado general del paciente, el tipo de cáncer (como la leucemia linfoblástica aguda en la inducción, recién nacidos con leucemia linfoblástica aguda, cualquier niño con leucemia mieloide aguda y cualquier niño dentro de los 30 días posteriores al trasplante de células madre hematopoyéticas de alto riesgo), la intensidad de la quimioterapia, la duración prevista de la neutropenia (se considera de alto riesgo cuando el recuento de neutrófilos es inferior a $0,5 \times 10^9/l$ durante más de siete días), las comorbilidades asociadas (por ejemplo, la insuficiencia renal y hepática aumentan el riesgo de complicaciones y morbimortalidad) y cualquier síntoma localizado, como en el sistema nervioso central, pulmones, sistema gastrointestinal (especialmente la mucositis), o síntomas en el sitio del catéter venoso central, como eritema o hinchazón, los cuales aumentan el riesgo. (16,17)

Los pacientes considerados de alto riesgo deben recibir tratamiento hospitalario. Para el tratamiento ambulatorio de la FN, se requieren recuentos de neutrófilos en aumento y duración de la neutropenia esperada de hasta siete días. En niños, es necesario tener función renal y hepática estable, sin comorbilidades significativas y con absorción gastrointestinal adecuada, además de haber recibido ya un ciclo de terapia intravenosa. El régimen empírico común para el tratamiento ambulatorio incluye ciprofloxacino oral más amoxicilina-clavulanato. (18)

Los adolescentes y los adultos jóvenes a menudo cumplen menos con el tratamiento médico y, a menudo, reciben quimioterapia de mayor intensidad debido a los tipos de cáncer que se les diagnostican comúnmente. Se están llevando a cabo investigaciones sobre mejores métodos para estratificar el riesgo en adolescentes y jóvenes, pero hasta ahora no han demostrado ser eficaces. (17)

Tratamiento empírico de la neutropenia febril en el paciente pediátrico

El plan de tratamiento debe considerar los patrones de resistencia presentes en la región, los síntomas del paciente y los resultados de cultivos anteriores, tanto de los microorganismos causantes de la infección como de los presentes de forma normal en el organismo. En el caso de la neutropenia febril, se recomienda iniciar el tratamiento con antibióticos de amplio espectro que abarquen tanto a microorganismos Gram-positivos como Gram-negativos. Está comprobado que el uso de un solo antibiótico de amplio espectro reduce la mortalidad y tiene menos efectos secundarios que usar dos o más agentes distintos. (17,18)

En cuanto a la elección de los antibióticos administrados empíricamente, en el tratamiento de los pacientes con NF se suele utilizar monoterapia o combinaciones con antibióticos de amplio espectro. Actualmente, en niños con cáncer y receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas se recomienda iniciar el tratamiento de los episodios de FN de alto riesgo con una monoterapia consistente en un β -lactámico antipseudomónico, una cefalosporina de cuarta generación o un carbapenem si el paciente está hemodinámicamente estable. Supongamos que los pacientes están inestables hemodinámicamente o que el centro presenta un alto nivel de resistencia a los antibióticos. En ese caso, la monoterapia podría considerarse insuficiente y habría que elaborar un plan de acción alternativo basado en las especificidades de cada clínica. (18,19)

En este sentido, los betalactámicos, por ejemplo, piperacilina-tazobactam, se recomiendan como primer opción de tratamiento según las recomendaciones del NICE, a menos que haya pruebas microbiológicas de resistencia previa. La dosis recomendada de piperacilina-tazobactam (basada en el componente de piperacilina) es de 90mg/kg cada 6 horas (con una dosis máxima de 4,5g por administración). En caso de que un paciente sea alérgico a la penicilina, es importante evitar el uso de cefalosporinas o carbapenémicos debido al riesgo de reacción cruzada. En estos casos, se debe prescribir otros agentes de amplio espectro, como ciprofloxacino junto con un glucopéptido como vancomicina o teicoplanina. (19)

Seguimiento continuo

El tratamiento con antibióticos debe basarse en el estado clínico del paciente, descubrimientos microbiológicos y pruebas de susceptibilidad. Los hemocultivos repetidos se recomiendan en ciertas infecciones sanguíneas específicas. Solo se debe aumentar la terapia con antibióticos si la condición clínica empeora. En pacientes estables sin resultados microbiológicos, la adición de vancomicina no muestra diferencias significativas en la recuperación de la fiebre. (17)

Una vez que el agente patógeno esté identificado, es necesario ajustar el tratamiento a un régimen antimicrobiano específico adaptado al perfil de resistencia del patógeno. Se recomienda evitar el uso simultáneo de antibióticos para infecciones por Gram negativos y suspender el glicopéptido empírico si el paciente responde al tratamiento inicial en 24-72 h, a menos que exista una indicación microbiológica o clínica específica para la terapia combinada. (16,17)

Terapia antifúngica empírica en NF persistente

En pacientes con neutropenia febril persistente y estabilidad clínica, sin nuevos resultados microbiológicos, no es necesario ajustar la terapia antibacteriana. Sin embargo, se recomienda iniciar terapia antifúngica empírica en aquellos con alto riesgo de enfermedad fúngica invasora después de 3 a 5 días de fiebre persistente a pesar de tratamiento antibiótico amplio. Se debe considerar el uso de anfotericina B liposomal o caspofungina, especialmente en pacientes pediátricos, con la debida consideración de procedimientos para infecciones fúngicas invasivas. (18)

Cese del tratamiento

Para pacientes clínicamente estables con neutropenia febril de bajo o alto riesgo, se recomienda suspender el tratamiento antibacteriano intravenoso cuando el paciente esté afebril, los hemocultivos sean negativos a las 48 horas y haya evidencia de recuperación de la médula ósea, utilizando un recuento de neutrófilos $\geq 0,1 \times 10^9/L$ como referencia. En pacientes de bajo riesgo, considerar la interrupción del tratamiento antibacteriano con las condiciones anteriores, aunque la recuperación de la médula ósea no sea evidente. Es importante realizar un seguimiento cercano después de la interrupción temprana del tratamiento antibacteriano. (19)

CONCLUSIÓN

La neutropenia febril es una causa importante de preocupación en niños y adolescentes que reciben tratamiento contra el cáncer, con una tasa de mortalidad inferior al 5%. Detectar rápidamente la causa infecciosa y aplicar un tratamiento adecuado son vitales para mejorar el pronóstico de estos pacientes. A pesar de esto, la hospitalización afecta la calidad de vida y el tratamiento con antibióticos conlleva posibles efectos negativos. Aunque se han estudiado reglas de predicción de riesgos y biomarcadores para identificar infecciones graves, el inicio inmediato de antibióticos de acuerdo con las pautas pediátricas actuales sigue siendo fundamental. Lamentablemente, tanto el diagnóstico bacteriano como fúngico tienen limitaciones y deben mejorarse. Existe un interés creciente en reducir la duración del tratamiento antimicrobiano en pacientes pediátricos con neutropenia febril sin comprometer la seguridad. A pesar de los avances en el cuidado de apoyo, se deben hacer más investigaciones para implementar reglas de predicción de riesgos y biomarcadores en la práctica clínica diaria, con el fin de minimizar el uso de agentes antimicrobianos sin afectar la seguridad, y para evaluar la eficacia de compuestos antibacterianos y antifúngicos tanto en enfoques preventivos como terapéuticos.

REFERENCIAS

1. Davis K, Wilson S. Febrile neutropenia in paediatric oncology. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2020 Mar;30(3):93-97. doi: 10.1016/j.paed.2019.12.002.
2. Bochennek K, Simon A, Laws H, Groll A, Lehrnbecher T. Febrile neutropenia in pediatric and adolescent cancer patients. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2021;169(5):443-450. German. doi: 10.1007/s00112-021-01146-4.
3. Boeriu E, Borda A, Vulcanescu D, Sarbu V, Arghirescu S, et al. Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients-A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jul 25;12(8):1800. doi: 10.3390/diagnostics12081800.
4. Mahajan A, Kumar V, Sindhwani S, Chhapola V. Clinical Profile and Short Term Outcome of Children with Neutropenia. *Indian J Pediatr*. 2019 Nov;86(11):1017-1020. doi: 10.1007/s12098-019-03020-4.
5. Nguyen S, Vu L, Vu Q, Tran T, Dinh V. Clinical Epidemiology Characteristics and Etiology of Febrile Neutropenia in Children: Analysis of 421 Cases. *Hematol Rep*. 2022 Aug 1;14(3):245-252. doi: 10.3390/hematolrep14030034.
6. Kara S, Tezer H, Polat M, Cura B, Bedir Demirdağ T, Okur A, et al. Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turk J Med Sci*. 2019 Aug 8;49(4):1198-1205. doi: 10.3906/sag-1901-90.
7. Alali M, David M, Ham S, Danziger-Isakov L, Pisano J. Febrile Neutropenia Syndromes in Children: Risk Factors and Outcomes of Primary, Prolonged, and Recurrent Fever. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2021 Oct 1;43(7):e962-e971. doi: 10.1097/MPH.0000000000002221.
8. Hurtado R, Haro M, Silva J. Management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Journal of Pediatrics & Neonatal Care*. 9. doi:10.15406/jpnc.2019.09.00369.
9. Anoop P, Patil Ch. Management of Febrile Neutropenia in Children: Current Approach and Challenges. *Pediatric Infectious Disease*. 2. 135-139. doi:10.5005/jp-journals-10081-1257.
10. Boeriu E, Borda A, Vulcanescu D, Sarbu V, Arghirescu ST, et al. Diagnosis and Management of Febrile Neutropenia in Pediatric Oncology Patients-A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jul 25;12(8):1800. doi: 10.3390/diagnostics12081800.

11. Santolaya M, Contardo V, Torres J, López E, Rosanova , Álvarez A, et al. Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021. Rev Chilena Infectol. 2021 Dec;38(6):857-909. Spanish. doi: 10.4067/s0716-10182021000600857.
12. Melgar M, Homsí M, Happ B, Su Y, Tang L, Gonzalez M, et al. Survey of practices for the clinical management of febrile neutropenia in children in hematology-oncology units in Latin America. Support Care Cancer. 2021 Dec;29(12):7903-7911. doi: 10.1007/s00520-021-06381-9.
13. Lirette M, Wright N, Trottier E, Beck C. Management of febrile neutropenia in immunocompetent children and youth. Paediatr Child Health. 2023 Jul 22;28(5):324-330. doi: 10.1093/pch/pxac127.
14. Janssens K, Valette C, Silva A, Ferman S. Evaluation of risk stratification strategies in pediatric patients with febrile neutropenia. J Pediatr (Rio J). 2021 May-Jun;97(3):302-308. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.05.002.
15. Anderson K, Bradford N, Edwards R, Nicholson J, Lockwood L, Clark J. Addressing the barriers to optimal management of febrile neutropenia in children with cancer. Eur J Oncol Nurs. 2020 Apr;45:101719. doi: 10.1016/j.ejon.2019.101719.
16. Koenig Ch, Lehrnbecher Th. Diagnostics and Therapy of Paediatric Patients with Febrile Neutropenia. EJC Paediatric Oncology. 2. doi:100116. 10.1016/j.ejcped.2023.100116.
17. Navarro M, Nieto M, Perez A. The need for evolution in the management of febrile neutropenia in pediatric cancer: TRIIO KIDS update. Clin Transl Oncol. 2023 Mar;25(3):633-642. doi: 10.1007/s12094-022-02971-z.
18. Cennamo F, Masetti R, Largo P, Argentiero A, Pession A, Esposito S. Update on Febrile Neutropenia in Pediatric Oncological Patients Undergoing Chemotherapy. Children (Basel). 2021 Nov 25;8(12):1086. doi: 10.3390/children8121086.
19. Long E, Babl F, Phillips N, Craig S, Zhang M, et al; Australian PICNICC Study Group and the PREDICT Network. Prevalence and predictors of poor outcome in children with febrile neutropaenia presenting to the emergency department. Emerg Med Australas. 2022 Oct;34(5):786-793. doi: 10.1111/1742-6723.13978.