

## Paciente neutropénico

R. Fernández-Delgado Cerdá<sup>a</sup>, A. Escribano Montaner<sup>b</sup> y J. Donat Colomer<sup>a</sup>

Unidades de <sup>a</sup>Onco-Hematología y <sup>b</sup>Neumología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. España.

Se define la neutropenia como un recuento absoluto de neutrófilos inferior a 1.500/mm<sup>3</sup>. Se clasifican como neutropenias leves las comprendidas entre 1.500 y 1.000/mm<sup>3</sup>, moderadas de 1.000 a 500/mm<sup>3</sup> y graves, si la cifra es inferior a 500/mm<sup>3</sup>. Aunque el número de neutrófilos es inversamente proporcional al riesgo infeccioso, otros factores modulan este riesgo, como la duración de la neutropenia, la presencia de monocitosis vicariante y la situación del resto del sistema inmunitario<sup>1</sup>.

Aunque se encuentra neutropenia en diversas situaciones clínicas, desde el punto de vista epidemiológico, dejando fuera las inmunodeficiencias primarias, ya relatadas en otra ponencia, la neutropenia posquimioterapia supone la preocupación más frecuente para oncólogos y neumólogos. La neutropenia es una complicación común de la quimioterapia antitumoral, ocurriendo tras la mayoría de los ciclos de citostáticos. La administración de estos fármacos, produce una alteración del sistema inmunitario que va más allá de la disminución del número de neutrófilos, afectando a la barrera cutaneomucosa, a la inmunidad humoral y celular e incluso a la inmunidad innata. En los últimos años, los avances en el tratamiento de soporte han permitido la administración de dosis mayores y más frecuentes de quimioterápicos. La administración de factores de crecimiento hematopoyético (factor estimulante de colonias de granulocitos [G-CSF] y de granulocitos y macrófagos [GM-CSF]) permite una recuperación rápida del número de neutrófilos, pero no ocurre lo mismo con el resto del sistema inmunitario, que se ve más dañado tras cada nuevo ciclo de tratamiento. Esto repercute en un riesgo mayor de complicaciones infecciosas y de otro tipo secundarias al propio tratamiento<sup>2</sup>. El riesgo de complicación va parejo a la intensidad de la

quimioterapia, siendo los pacientes más frecuentemente implicados los que sufren leucemia, especialmente durante las fases de inducción o intensificación. Estos enfermos, por otro lado, necesitan, ocasionalmente, tratamientos de larga duración, en los que la intensidad de la quimioterapia no es grande, pero la ausencia de recuperación completa del sistema inmunitario les sitúa en posición de riesgo infeccioso grave.

Las infecciones pulmonares suponen una complicación frecuente del paciente neutropénico bajo tratamiento quimioterápico. En un estudio de los años 1980, se registraron 310 episodios de neumonía en 239 niños de una cohorte de 844 pacientes afectados de leucemia en los 3 años siguientes al diagnóstico de la enfermedad<sup>3</sup>.

Como ocurre en la población infantil general, las infecciones respiratorias son una causa elevada de morbilidad. En los niños con cáncer, la patología comunitaria o nosocomial adquiere una gravedad notable y obliga a un diagnóstico y un tratamiento rápido. Se han identificado como factores predictivos de mortalidad en niños con leucemia y neumonía unos requerimientos elevados de oxígeno, la presencia de infiltrados pulmonares extensos iniciales y la concomitancia de sepsis o shock al comienzo de la neumonía<sup>4</sup>.

Los pacientes sometidos a tratamiento quimioterápico que alternan períodos de hospitalización con otros en su domicilio presentan con mucha frecuencia infecciones adquiridas en la comunidad, especialmente por virus respiratorios. La infección puede afectar a cualquier lugar del tracto respiratorio, con distintas expresiones clínicas (resfriado común, faringitis, laringitis, etc.). El porcentaje de neumonías en pacientes adultos sometidos a tratamiento quimioterápico, infectados por virus respirato-

**Correspondencia:** Dr. R. Fernández-Delgado Cerdá.  
Unidad de Onco-Hematología.  
Hospital Clínico Universitario.  
Universidad de Valencia.  
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.  
Correo electrónico: rafaelfdez-delgado@uv.es

rios, varía desde 59% para virus respiratorio sincitial (VRS), 21% en infecciones por virus influenza, 6% en parainfluenza y desconocido, pero con elevada mortalidad, en *Adenovirus*<sup>4</sup>. En un estudio realizado en 75 episodios febriles consecutivos en 32 niños con tratamiento anticanceroso en un período de 17 meses, pudo objetivarse la presencia de virus respiratorios en 28 casos (37%). La etiología más común fue *rhinovirus* (13 casos), seguido de VRS (6), parainfluenza 3 (5), adenovirus (4), influenza A (3) e influenza B (1). Se realizó el diagnóstico clínico de neumonía al comienzo del episodio febril en 5 niños, en 4 de los cuales se pudo aislar virus respiratorio<sup>5</sup>. Estos hallazgos enfatizan la importancia del diagnóstico etiológico en las infecciones respiratorias en los pacientes bajo tratamiento quimioterápico y la necesidad de incluir entre los agentes etiológicos causantes de neumonía, en pacientes neutropénicos, otros microorganismos distintos de las bacterias. La asociación neutropenia = infección bacteriana o fúngica no es válida en los niños con tratamiento quimioterápico.

Entre las infecciones bacterianas poco comunes en pacientes inmunocompetentes, pero que deben ser tenidas en cuenta en niños neutropénicos bajo tratamiento quimioterápico, merece especial atención la causada por *Streptococcus viridans*. Este grupo de microorganismos es causa frecuente de sepsis y neumonía en pacientes con neutropenia<sup>6</sup>. Entre los factores que predisponen a esta infección se encuentran la neutropenia grave, la mucositis, especialmente oral, el tratamiento con citarabina y la administración profiláctica de cotrimoxazol o quinolonas<sup>7</sup>. La afectación pulmonar suele producirse a los 2-3 días del inicio de la fiebre, a pesar del tratamiento antibiótico, en forma de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)<sup>8</sup>. La gravedad de esta infección ha hecho sugerir la inclusión de un glucopéptido en la terapéutica antibiótica empírica inicial del niño neutropénico con fiebre, en algunas unidades de oncología pediátrica.

Otro factor que hay que considerar en el desarrollo de enfermedad pulmonar en el niño neutropénico es la administración de factor de crecimiento hematopoyético granulocitario (G-CSF). En los últimos años se ha puesto de manifiesto la contribución de la activación de los neutrófilos al daño pulmonar en animales de experimentación<sup>9-11</sup>. En la actualidad, la administración de G-CSF es ampliamente utilizada en la neutropenia posquimioterapia. El G-CSF no sólo incrementa la proliferación de los progenitores mieloides, sino que actúa sobre los neutrófilos maduros aumentando su actividad y su capacidad de migración a los focos infecciosos. Por ello, se ha sugerido utilizar con precaución este medicamento y suspender su administración en caso de enfermedad pulmonar, cuando el recuento de neutrófilos supera la cifra<sup>12</sup> de 1.000/mm<sup>3</sup>.

La patología pulmonar en el niño neutropénico es de tal complejidad que requiere un abordaje racional, rápido

y eficaz, que permita la realización de las pruebas complementarias necesarias para el diagnóstico, sin someter al niño a riesgos innecesarios, dado su estado basal (neutropenia, trombopenia, etc.), pero incluyendo todas aquellas que faciliten un tratamiento etiológico.

Desde una perspectiva práctica el diagnóstico de las afecciones pulmonares en el niño neutropénico por tratamiento quimioterápico, puede abordarse considerando los hallazgos de su radiografía de tórax, en términos de infiltrados localizados o difusos<sup>13</sup>.

## INFILTRADOS LOCALIZADOS

### Precoces

Se incluyen aquellos que aparecen al inicio de la enfermedad, de forma concomitante al comienzo de la fiebre. La causa más común es la infección bacteriana. Las consideraciones etiológicas deben incluir a *Haemophilus influenzae*, *S. pneumoniae* y, sobre todo, a *Klebsiella* spp., *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.

El diagnóstico suele basarse en pruebas relativamente poco cruentas, como hemocultivos, urinocultivo, Gram y cultivo de aspirado nasofaríngeo o esputo, además de los preceptivos recuento y fórmula (para corroborar o descartar la neutropenia), radiografía de tórax, tomografía computarizada (TC) de alta resolución y medida de la saturación transcutánea de oxígeno.

La hipótesis de una infección por virus respiratorios comunitarios debe ser tenida en cuenta, por lo que es preceptiva la búsqueda de estos agentes (VRS, virus influenza, virus parainfluenza, *Adenovirus* y *Rhinovirus*) en aspirado o cepillado nasofaríngeo o lavado nasal, mediante análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), inmunofluorescencia, reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e incluso cultivo<sup>14</sup>.

El tratamiento es inicialmente empírico, con la combinación antibiótica habitual en cada centro para el tratamiento del niño neutropénico febril (piperacilina-tazobactam + aminoglucósido, ceftazidima o cefepime + aminoglucósido o monoterapia con ceftazidima o meropenem). La adición de un glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) debe ser evocada en pacientes con sospecha de enfermedad por Gram (+).

### Refractarios

Se definen como los infiltrados pulmonares localizados que no responden al tratamiento antibiótico empírico en las primeras 48-72 h. En esta situación, las causas infecciosas deben incluir *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Mycobacterium tuberculosis* y otros, virus herpes. Se deben evocar también causas no infecciosas como insuficiencia cardíaca congestiva, toxicidad relacionada con la quimioterapia, hemorragia pulmonar, pro-

gresión de la enfermedad de base y SDRA. En esta situación, en ausencia de documentación microbiológica con las pruebas previamente realizadas, se debe considerar la realización de procedimientos diagnósticos invasivos como la fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA) y biopsia transbronquial, la aspiración con aguja fina transtorácica o la biopsia pulmonar abierta. La primera de ellas, asociada a un menor riesgo de hemorragia o neumotórax, parece la maniobra inicial más lógica. En el material obtenido se debe investigar la presencia de bacterias (Gram y cultivo), *Mycobacteriaceae*, *Pneumocystis*, herpes, citomegalovirus (CMV), *Legionella* y virus respiratorios. En caso negativo y persistiendo el empeoramiento clínico, la posibilidad de un procedimiento más invasivo debe ser considerada, teniendo en cuenta el beneficio diagnóstico y la situación del enfermo.

De forma empírica, el tratamiento debe incluir la adición de cotrimoxazol, macrólido, glucopéptido (si no se había comenzado previamente) y, en casos seleccionados, tratamiento antifúngico.

### Tardíos

Aparecen o se mantienen tras 7 días de tratamiento antibiótico empírico. Aunque no puede excluirse la posibilidad de una infección bacteriana resistente, la aspergilosis invasiva es la probabilidad más importante. Otras etiologías fúngicas como *Candida*, *Fusarium* o *Trichosporon* debe ser tenidas en cuenta. La TC de alta resolución y el LBA pueden ayudar al diagnóstico. La vigilancia de la antigenemia en sangre puede desvelar la etiología. Con o sin diagnóstico etiológico, la adición de anfotericina B al tratamiento debe considerarse en todos los casos. Nuevos agentes antifúngicos se han unido al arsenal terapéutico, destacando el voriconazol, eficaz en el tratamiento de la aspergilosis y la caspofungina para el tratamiento de la candidiasis.

### INFILTRADOS DIFUSOS

Además de las causas no infecciosas ya relatadas, algunas de las infecciones previamente mencionadas pueden dar origen a infiltrados inicialmente difusos. Entre ellas se deben mencionar *Legionella*, *Pneumocystis*, *Mycoplasma* y CMV. Otros agentes infectantes que hay que considerar son el *Streptococcus mitis*, *Mycobacteriaceae*, virus de la varicela-zóster (VVZ), virus del herpes simple (VHS) y virus respiratorios (VRS, influenza, parainfluenza y *Rhinovirus*).

En esta situación, se hace necesaria la realización de procedimientos invasivos desde el momento del diagnóstico, estando indicado, al menos, un LBA con realización de biopsia transbronquial, si es posible. El material obtenido debe ser procesado como en las situaciones ante-

teriores. El aspirado nasofaríngeo puede ser de utilidad para el diagnóstico de algunas infecciones por virus respiratorios.

En caso de imposibilidad manifiesta de realización de procedimiento invasivo, el tratamiento empírico debe incluir la cobertura de *Pneumocystis* (cotrimoxazol) y *Legionella* (macrólido). El tratamiento antiviral empírico debe indicarse de forma individualizada.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Dinuer MC. The phagocyte system. En: Nathan DG, Orkin SH, Ginsburg D, Look AT, editors. Nathan and oski's hematology of infancy and childhood. Philadelphia: WB Saunders, 2003; p. 923-1010.
2. Lehrnbecher T, Foster C, Vázquez N, Mackall CL, Chanock SJ. Therapy-induced alterations in host defense in children receiving therapy for cancer. J Pediatr Hematol Oncol 1997;19:399-417.
3. Siegel SE, Nesbit ME, Baehner R, Sather H, Hammond GD. Pneumonia during therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. Arch Ped Adol Med 1980;134:1-7.
4. Randle CJ, Frankel LR, Amylon MD. Identifying early predictors of mortality in pediatric patients with acute leukemia and pneumonia. Chest 1996;109:457-61.
5. Englund JA. Diagnosis and epidemiology of community-acquired respiratory virus infections in the immunocompromised host. Bio, Blood Marrow Transpl 2001;7:2S-4S.
6. Arola M, Ruuskanen O, Ziegler T, Salmi TT. Respiratory virus infections during anticancer treatment in children. Ped Infect Dis J 1995;14:690-4.
7. Okamoto Y, Ribeiro RC, Srivastava DK, Shenep JL, Pui CH, Raz-zouk BI. Viridans streptococcal sepsis: Clinical features and complications in childhood acute myeloid leukemia. J Pediatr Hematol Oncol 2003;25:696-703.
8. Shenep JL. Viridans-group streptococcal infections in immunocompromised hosts. Int J Antimicrob Agents 2000;15:129-35.
9. Tunkel AR, Sepkowitz KA. Infections caused by viridans streptococci in patients with neutropenia. Clin Infect Dis 2002;34:1524-9.
10. Azoulay E, Attalah H, Yang K, Jouault H, Schlemmer B, Brun-Buisson C, et al. Exacerbation with granulocyte colony-stimulating factor of prior acute lung injury: implication of neutrophils. Crit Care Med 2002;30:2115-22.
11. Azoulay E, Attalah H, Yang K, Herigault S, Jouault H, Brun-Buisson C, et al. Exacerbation with granulocyte colony-stimulating factor of prior acute lung injury during neutropenia recovery in rats. Crit Care Med 2003;31:157-65.
12. Abraham E. Neutrophils and acute lung injury. Crit Care Med 2003;31(Suppl 4):195-9.
13. Azoulay E, Attalah H, Harf A, Schlemmer B, Delclaux C. Granulocyte colony-stimulating factor or neutrophil-induced pulmonary toxicity: Myth or reality? Chest 2001;120:1695-701.
14. Mulinde J, Joshi M. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. J Antimicrob Chemotherapy 1998;41(Suppl D):51-5.