

**PROTOCOL DE PROFILAXI ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB
CÀNCER I/O TRANSPLANTAMENT DE PRECURSOS HEMATOPOÈTICS**

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria

Servei d'Oncohematologia Pediàtrica

Servei de Microbiologia

Servei de Farmàcia Pediàtrica

Desembre de 2019

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS		DATA DOCUMENT	Desembre 2019	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSÍO	V2
				PÀGINES	24

INFORMACIÓ DEL DOCUMENT

AUTOR/S:

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria professional	Servei
Mendoza	Palomar	Natalia Ana	Pediatra col·laboradora	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Alonso	Garcia	Laura	Facultativa especialista	Servei d'Oncohematologia pediàtrica
Esperalba	Esquerra	Juliana	Facultativa especialista	Servei de Microbiologia
Renedo	Miró	Berta	Farmacèutica especialista	Servei de Farmàcia pediàtrica
Fernández	Polo	Aurora	Farmacèutica especialista	Servei de Farmàcia pediàtrica
Garcia	Palop	Beatriz	Farmacèutica especialista	Servei de Farmàcia pediàtrica
Murciano	Carrillo	Thais	Facultativa especialista	Servei d'Oncohematologia pediàtrica
Velasco	Puyó	Pablo	Facultatiu especialista	Servei d'Oncohematologia pediàtrica
Llort	Sales	Anna	Facultativa especialista	Servei d'Oncohematologia pediàtrica
Hladun		Raquel	Facultatiu especialista	Servei d'Oncohematologia pediàtrica
Valle	T-Figueras	José Maria	Pediatre col·laborador	Hospital de Sant Pau i la Santa Creu
Guarch	Ibáñez	Borja	Pediatre col·laborador	Hospital Josep Trueta, Girona
Díaz	de Heredia	Cristina	Cap de secció	Servei d'Oncohematologia pediàtrica
Soler	Palacin	Pere	Cap de Secció	Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria
Moreno	Martín	Lucas	Cap de Servei	Servei d'Oncohematologia pediàtrica

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS			DATA DOCUMENT	Desembre 2019		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	24

BREU RESUM DEL CONTINGUT:

Aquest document pretén definir les recomanacions per a la profilaxi farmacològica antibacteriana, antivírica i antifúngica pels pacients pediàtrics (<18 anys) afectes de neoplàsies hematològiques o sòlides i/o sotmesos a transplantament de precursors hematopoètics. S'inclouran també al protocol els pacients amb aplàsia medul·lar i síndromes mielodisplàsiques. La profilaxi dels pacients amb immunodeficiències primàries no afectes de neoplàsies no seran objecte d'aquest protocol, així com tampoc no ho serà la profilaxi pels virus respiratoris estacionals, les infeccions importades ni la dels pacients sotmesos a tractament amb CAR-T que es recullen en d'altres protocols específics.

GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS

Periodicitat prevista de revisió: cada 3 anys o en cas d'aparició de novetats significatives en aquest camp.

REVISIÓ	REVISAT PER	DATA REVISIÓ	DESCRIPCIÓ DE LES MODIFICACIONS	VALIDAT PER	DATA VALIDACIÓ
02	NMP, LAG, BRM, JEE, TMC, PVP, ALS	Novembre 2019	Actualització	Tots	Desembre 2019

1. JUSTIFICACIÓ.

Los pacientes pediátricos afectados de neoplasias y/o sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) representan una población especialmente vulnerable a las infecciones, tanto por su propia enfermedad como por los tratamientos a los que son sometidos.

Las infecciones bacterianas se relacionan principalmente con la neutropenia y con la alteración de las barreras cutáneo-mucosas, debido a la colocación de dispositivos y/o a las lesiones de mucositis o de enfermedad injerto contra huésped cutánea. Según el foco de origen, las infecciones más frecuentes son por bacilos Gram negativo (entre los que destaca *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas* spp.) o por cocos Gram positivo (destacando los estafilococos plasmocoagulasa negativo y *Staphylococcus aureus*).

En el paciente oncohematológico y/o sometido a TPH, la profilaxis antibacteriana sistemática no ha demostrado eficacia en la prevención de infección bacteriana invasiva ni efecto sobre la mortalidad asociada, por lo que no se recomienda utilizarla de forma rutinaria en nuestro centro. Existen algunas excepciones como los pacientes TPH con EICH crónico o antecedente de irradiación corporal total, que se detallarán en los apartados específicos.

Respecto a la epidemiología local de las infecciones bacterianas invasivas en estos pacientes, el análisis de todos los hemocultivos positivos de pacientes hematológicos entre 2013 y 2016 (ambos incluidos) mostró un predominio de bacilos Gram negativo (71/99).

En los pacientes con TPH (n=32), *Pseudomonas aeruginosa* fue el microorganismo más frecuente (10), seguida de *Escherichia coli* (9) y *Klebsiella* spp. (8). En los pacientes con leucemia (n=26), *Escherichia coli* fue la bacteria predominante (14), seguida de *Klebsiella* spp.

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS		DATA DOCUMENT	Desembre 2019	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2
				PÀGINES	24

(6). En los pacientes con tumor sólido (n=11), se aislaron con frecuencias similares *E. cloacae* (4), *E. coli* (3) y *Klebsiella* spp. (3).

En lo que respecta a los cocos Gram positivo con capacidad para producir patología grave (*Staphylococcus aureus* y *Enterococcus* spp.) se identificaron en 28 hemocultivos. Se aislaron en total 13 *S. aureus* (3 MRSA), 9 *E. faecium* y 6 *E. faecalis*.

Respecto a las infecciones víricas, son causa importante de morbilidad en el paciente sometido a TPH, y se producen con menor frecuencia en los pacientes afectados de leucemia aguda y crónica y los pacientes con síndromes linfoproliferativos sometidos a tratamiento con fludarabina, rituximab y alemtuzumab. En dichas situaciones se produce una depleción de linfocitos T y/o B que determina una gran susceptibilidad del huésped a las infecciones víricas comunitarias y a la reactivación de infecciones latentes, especialmente por virus de la familia herpesvirus. Entre los virus no-respiratorios, citomegalovirus (CMV) es el más frecuente en el paciente inmunodeprimido, especialmente en el TPH con enfermedad injerto contra huésped (EICH) crónica.

Durante el año 2017, en nuestro centro se realizaron 1.222 determinaciones de viremia por CMV en el Servei d'Oncohematologia Pediàtrica (117 pacientes: 7 de oncología, 37 de hematología y 73 de TPH). Se consideraron episodios de replicación los casos con carga viral > log 3 en dos o más ocasiones o en los que tras una primera determinación positiva se inició tratamiento. En ningún paciente de oncología ni hematología se detectó replicación, mientras que 24 (33%) de los pacientes sometidos a TPH sufrieron algún episodio de replicación por CMV, en concreto 12 (50%) presentaron 1 episodio, 7 (29%) dos episodios, 4 (17%) tres episodios y 1 (4%) cuatro episodios. De los 23 pacientes con viremia positiva, 15 eran R+/D+, 7 R+/D-, y uno D-/R-. Ninguno de ellos desarrolló enfermedad por CMV órgano-específica.

Finalmente, las infecciones fúngicas afectan principalmente a los pacientes sometidos a TPH, afectados de leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfoblástica de alto riesgo, leucemia aguda en recaída, y aplasia medular grave. En estos pacientes se reporta una incidencia de IFI >10% por lo que se recomienda profilaxis antifúngica primaria. En el resto de pacientes, la infección fúngica es excepcional (<10% con incidencia variable entre centros).

En nuestro centro, la incidencia de IFI probada/probable en el periodo 2017-2018 fue de 6% (4 filamentosos/67pacientes) en leucemia, 9% en TPH (5 filamentosos + 1 candida/66 pacientes – 7 autólogos, 59 alogénicos-) y 1 candidemia en tumor sólido (1/190). Los hongos filamentosos fueron la primera causa (7 en total) y *Candida* spp. se identificó en 2 casos. Los filamentosos aislados fueron 2 *Aspergillus flavus*, 1 *A. fumigatus*; y en 4 casos el diagnóstico se hizo mediante galactomanano positivo con prueba de imagen compatible (AI probable). Respecto a *Candida* spp., se identificó una *C. parapsilosis* en hemocultivo y una PCR a *Candida* spp. fue positiva en sangre periférica.

En los 3 casos de IFI por filamentosos y GM positivo en pacientes TPH, la sospecha de IFI fue por clínica o imagen. En ningún caso de GM positivo en paciente asintomático se confirmó IFI.

Dado que el valor predictivo positivo del GM en el paciente asintomático y bajo profilaxis antifúngica es muy baja, hecho con el que concuerdan nuestros resultados (aunque en un número escaso de pacientes), consideramos que **no** está indicado realizar GM seriados de cribado y su uso se debe restringir a los casos con sospecha clínica de IFI.

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS			DATA DOCUMENT	Desembre 2019		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	24

En situación de obras en el hospital que afecten a las zonas de atención de estos pacientes - con el consiguiente aumento del riesgo de IFI-, se valorará de forma consensuada entre los diferentes servicios implicados modificar la profilaxis de forma individualizada.

Además, tanto los pacientes con neoplasias como los sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos tienen alto riesgo de infección por *Pneumocystis jirovecii* (incidencia estimada entre 22 y 43% en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en la era pre-profilaxis). Afortunadamente la profilaxis farmacológica es muy eficaz y hoy en día el principal factor de riesgo para la infección es el no cumplimiento de la profilaxis, por lo que es una infección infrecuente.

En nuestro centro, en una serie de casos de neumonía por *P. jirovecii* entre 1989 a 2016, sólo 3 de 27 casos se dieron en pacientes oncohematológicos (2 afectados de tumor sólido – sin profilaxis en el momento de la infección- y uno sometido a trasplante de progenitores hematopoyéticos – bajo profilaxis con cotrimoxazol-).

2. OBJECTIU.

El objetivo de este protocolo es definir las pautas de profilaxis antiinfecciosa farmacológica en los pacientes pediátricos afectados de cáncer y/o sometidos a TPH en el Hospital Universitari Vall d'Hebron.

3. ÀMBIT D'ACTUACIÓ.

Todos los pacientes pediátricos (<18 años) afectados de cáncer y/o sometidos a TPH, en el Hospital Infantil del Hospital Universitari Vall d'Hebron.

4. ACTIVITATS. CONTINGUT DEL PROTOCOL.

4.1 Leucemia linfoblástica aguda

4.1.1 Epidemiología y factores de riesgo

Las infecciones más frecuentes son las bacterianas, en relación con la neutropenia, el uso de dispositivos y la quimioterapia de inducción. Las infecciones fúngicas y virales son menos frecuentes.

4.1.2 Profilaxis frente a *P. jirovecii*

Cotrimoxazol (vo): durante todo el tratamiento de la leucemia y hasta 3 meses después de acabar el tratamiento.

Alternativas (en caso de intolerancia a cotrimoxazol, efectos adversos o mielotoxicidad; aunque con menor eficacia que cotrimoxazol): pentamidina ev, atovacuona vo, dapsona vo (ver protocolo correspondiente; www.upiip.com).

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS		DATA DOCUMENT	Desembre 2019	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2
				PÀGINES	24

4.1.3 Profilaxis antifúngica

Sólo se recomienda si el paciente recibe quimioterapia de alta intensidad (LLA de alto riesgo, refractaria o recaída). Según la incidencia de IFI en cada centro, se recomienda cobertura solo para levaduras (fluconazol) o también para hongos filamentosos. En los dos últimos años, la incidencia en nuestro centro de IFI por hongos filamentosos es del 7% (4/56): LAL 1/46 (2% - era un caso de LAL B refractaria), LAL recaída 3/10 (30%). Por lo tanto, las recomendaciones son:

- LAL en recaída o de alto riesgo: **posaconazol (vo)** (o amfotericina B liposomal ev si contraindicación azoles –en recaída, contraindicados por aumentar el riesgo de neurotoxicidad con vincristina*- o intolerancia oral). En caso de utilizar posaconazol en suspensión, se deberá realizar monitorización periódica de concentraciones plasmáticas.
* Durante las poliquimioterapias se utilizará amfotericina B liposomal, al menos hasta haber pasado 5 vidas medias de la última vincristina (85hx5=425h=18 días).
- Resto de LAL: durante la inducción IA, recibirán amfotericina B liposomal ev hasta revaloración en recuperación citológica. Si se confirma la buena respuesta, posteriormente no profilaxis antifúngica.

Se iniciará durante quimioterapia/neutropenia y se suspenderá cuando neutrófilos > 500/mm³.

Dada que el valor predictivo positivo del GM en el paciente asintomático y bajo profilaxis antifúngica es muy baja, hecho con el que concuerdan nuestros resultados (aunque en un número escaso de pacientes), consideramos que no está indicado realizar GM seriados de cribado y su uso se debe restringir a los casos con sospecha clínica de IFI.

4.1.4 Profilaxis antiviral

Aunque el aciclovir ha resultado efectivo para la profilaxis de **VHS**, se ha demostrado que su uso no disminuye los días de mucositis ni de fiebre ni la incidencia de infecciones bacterianas secundarias, por lo que no se recomienda su uso de forma sistemática para todos los pacientes.

En pacientes seropositivos para VHS, se realizará profilaxis secundaria con aciclovir (vo/ev) en fase de neutropenia durante la inducción IA, y hasta la recuperación hematológica (> 500 neutrófilos/mm³).

Respecto a **virus de la hepatitis B**, presenta un alto índice de reactivación (20-50%), especialmente en tratamientos con antraciclinas y/o corticoides a dosis altas. La profilaxis durante la quimioterapia ha demostrado disminuir la tasa de reactivaciones en un 87%, por lo que se recomienda para todas las enfermedades malignas:

- HBs Ag +: lamivudina o tenofovir según si carga viral (CV) <2000 UI/ml o > 2000 UI/ml, durante 12 meses.
- Anti HBc + con HBsAg- (hepatitis oculta): monitorizar CV (DNA) y tratar solo si CV positiva.

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS			DATA DOCUMENT		Desembre 2019	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	24

4.2 Leucemia mieloblàstica aguda

4.2.1 Epidemiología y factores de riesgo

Las infecciones bacterianas son las más frecuentes, y además presenta un riesgo mayor de infecciones fúngicas, especialmente por levaduras, debido a que tras la quimioterapia a menudo presentan neutropenia profunda y prolongada. Las infecciones víricas son menos frecuentes.

4.2.2 Profilaxis frente a *P. jirovecii*

Cotrimoxazol (vo): durante todo el tratamiento de la leucemia y hasta 3 meses después de acabar el tratamiento.

Alternativas (en caso de intolerancia a cotrimoxazol, efectos adversos o mielotoxicidad; aunque con menor eficacia que cotrimoxazol): pentamidina ev, atovacuona vo, dapsona vo (ver protocolo correspondiente; www.upiip.com).

4.2.3 Profilaxis antifúngica

Se recomienda realizar profilaxis frente a levaduras y si la incidencia de IFI por hongos filamentosos (IFFI) es elevada, añadir cobertura para filamentosos. En nuestro centro, la incidencia de IFFI en LAM en los últimos dos años (incluyendo recaídas) fue 0/8, pero se realizará profilaxis contra filamentosos por la incidencia global del centro y el alto riesgo de estos pacientes.

Posaconazol (vo) (o amfotericina B liposomal ev si contraindicación azoles o intolerancia oral). En caso de utilizar posaconazol en suspensión, se deberá realizar monitorización de concentraciones plasmáticas.

Iniciar en quimioterapia/neutropenia y suspender cuando neutrófilos > 500/mm³.

Dada que el valor predictivo positivo del GM en el paciente asintomático y bajo profilaxis antifúngica es muy baja, hecho con el que concuerdan nuestros resultados (aunque en un número escaso de pacientes), consideramos que no está indicado realizar GM seriados de cribado y su uso se debe restringir a los casos con sospecha clínica de IFI.

4.2.4 Profilaxis antiviral

No se recomienda realizar profilaxis contra VHS de forma sistemática.

En pacientes que hayan presentado recurrencias de VHS, se valorará individualmente realizar profilaxis secundaria con aciclovir (vo/ev) en fase de neutropenia durante la inducción, y hasta la recuperación hematológica (> 500neutrófilos/mm³).

Respecto al VHB, presenta un alto índice de reactivación (20-50%), especialmente en tratamientos con antraciclinas, corticoides a dosis altas o linfoma maligno. La profilaxis durante

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS			DATA DOCUMENT		Desembre 2019	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	24

la quimioteràpia ha demostrat disminuir la taxa de reactivacions en un 87%, per lo que se recomana per a totes les malalties malignes:

- HBs Ag +: lamivudina o tenofovir segons si CV <2000 UI/ml o > 2000 UI/ml, durant 12 mesos.
- Anti HBc + amb HBsAg- (hepatitis oculta): monitoritzar CV (DNA) i tractar només si CV positiva.

4.2.5 Leucèmia promielocítica

La profilaxi anti *Pneumocystis jiroveci* amb cotrimoxazol se recomana exclusivament en formes d'alt risc en tractament amb quimioteràpia.

Les formes de baix risc no la necessiten, al no tenir neutropènia recurrent en cada cicle.

Se recomana profilaxi antifúngica contra llevadures, encara que degut a que tant fluconazol com ATO (principal quimioteràpia) allarguen el QT, se realitzarà profilaxi amb micafungina o amfotericina B liposomal ev.

4.2.6 Leucèmia mieloides crònica

En la leucèmia mieloides crònica no se recomana profilaxi, i tant els azols com l'aciclovir influeixen en el metabolisme de l'imatinib, el principal tractament per a la mateixa. No solen haver neutropènia, però si la hi ha s'ajusta el tractament per a resoldre-la, per lo que no és un problema significatiu en aquests pacients.

4.2.7 Leucèmies bifenotípiques

Se tractaran com a pacients d'alt risc (mismes recomanacions que LAL AR i recaídas)

4.2.8 Leucèmia linfoblàstica o bifenotípica per sota de <1 any (protocol Interfant)

Se recomana profilaxi amb cotrimoxazol fins a 3 mesos després de acabar el tractament. Alternatives (en cas d'intolerància a cotrimoxazol, efectes adversos o mielotoxicitat; encara que amb menor eficàcia que cotrimoxazol): pentamidina ev, atovaquona vo, dapsona vo (veure protocol corresponent; www.upiip.com).

Respecte a la profilaxi antifúngica, se realitzarà amb posaconazol o amfotericina B liposomal.

No se requereix profilaxi antiviral. Se recomana tto en cas de contacte amb varicela (IGGV + aciclovir a partir dels 7-9 dies de l'exposició).

4.2.9 Leucèmia linfoblàstica B madura (Burkitt)

Se recomana profilaxi amb cotrimoxazol fins a 3 mesos després de acabar el tractament. Alternatives (en cas d'intolerància a cotrimoxazol, efectes adversos o mielotoxicitat; encara que amb menor eficàcia que cotrimoxazol): pentamidina ev, atovaquona vo, dapsona vo (veure protocol corresponent; www.upiip.com).

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS			DATA DOCUMENT		Desembre 2019	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	24

No se recomienda profilaxis antifúngica de forma sistemática, aunque se valorará profilaxis contra levaduras con fluconazol o micafungina si hay previsión de neutropenia profunda y prolongada.

4.3 Aplasia medular congénita/adquirida

4.3.1 Epidemiología y factores de riesgo

El factor más relacionado con las infecciones es la neutropenia. Según su grado y duración, el paciente presentará una variedad de infecciones bacterianas y/o fúngicas. El tratamiento inmunosupresor aumenta el riesgo de otras infecciones, como la neumonía por *P. jirovecii*.

4.3.2 Profilaxis frente a *P. jirovecii*

Se recomienda para los pacientes que además reciben tratamiento inmunosupresor. A valorar individualmente en aplasia no tratada con linfopenia $<500 \text{ cel/mm}^3$.

Cotrimoxazol (vo): en caso de recibir tratamiento inmunosupresor, desde su inicio y hasta 3 meses después de finalizarlo. Se pueden valorar otras alternativas (pentamidina, dapsona, atovacuona) si se espera recuperación parcial de la aplasia o si aún no se ha confirmado el diagnóstico (ver protocolo correspondiente; www.upiip.com).

4.3.3 Profilaxis antifúngica

Aunque no existe un consenso, algunas guías recomiendan profilaxis antifúngica con cobertura de levaduras y filamentosos en pacientes con neutropenia profunda y prolongada.

Posaconazol (vo): En neutropenia $<500 \text{ cel/mm}^3$ y prolongada. En caso de utilizar posaconazol en suspensión, se deberá realizar monitorización de concentraciones plasmáticas. Si uso de ciclosporina, valorar ajustar dosis o pautas alternativas con amfotericina B (2/semana).

4.3.4 Profilaxis antiviral

Se recomienda administrar aciclovir mientras reciba terapia inmunosupresora (especialmente ATG y/o ciclosporina). En resto de casos, no es necesario.

4.4 Síndromes mielodisplásicos

4.4.1 Epidemiología y factores de riesgo

Presentan principalmente infecciones bacterianas, debido a la neutropenia y/o disfunción de neutrófilos, siendo causadas por los mismos microorganismos que en el resto de los casos de neutropenia febril (enterobacterias y estafilococos). Las infecciones no bacterianas son muy infrecuentes y se relacionan más con la inmunosupresión debida al tratamiento (corticoides,

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS			DATA DOCUMENT	Desembre 2019		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	24

agentes hipometilantes, quimioterapia) que con la enfermedad de base. Algunos autores equiparan su riesgo infeccioso bajo quimioterapia al de las LAM. La profilaxis, pues, se reserva para los pacientes que reciben tratamiento quimioterápico.

4.2.2 Profilaxis frente a *P. jirovecii*

Cotrimoxazol (vo): durante todo el tratamiento quimioterápico y hasta 3 meses después.

Alternativas (en caso de intolerancia a cotrimoxazol, efectos adversos o mielotoxicidad; aunque con menor eficacia que cotrimoxazol): pentamidina ev, atovacuona vo, dapsona vo (ver protocolo correspondiente; www.upiip.com).

4.2.3 Profilaxis antifúngica

Se recomienda realizar profilaxis contra hongos filamentosos dado el alto riesgo en este grupo de pacientes.

Posaconazol (vo) (o amfotericina B liposomal ev si contraindicación azoles o intolerancia oral). En caso de utilizar posaconazol en suspensión, se deberá realizar monitorización de concentraciones plasmáticas.

Iniciar en quimioterapia/neutropenia y suspender cuando neutrófilos > 500/mm³.

4.4.4 Profilaxis antiviral

No se recomienda realizar profilaxis contra VHS de forma sistemática.

En pacientes que hayan presentado **recurrencias de VHS**, se valorará individualmente realizar profilaxis secundaria con aciclovir (vo/ev) en fase de neutropenia durante la quimioterapia, y hasta la recuperación hematológica (> 500neutrófilos/mm³).

4.5 Tumores sólidos y linfomas

4.5.1 Epidemiología y factores de riesgo

Aunque la incidencia de infección por *P. jirovecii* es menor que en tumores hematológicos, no es desdeñable (hasta 26% según las series en ausencia de profilaxis adecuada), por lo que se recomienda administrar profilaxis con cotrimoxazol a todos los pacientes excepto cuando reciban altas dosis de metrotexato.

En general, la infección fúngica y vírica son excepcionales así que no se recomienda profilaxis específica frente a estos grupos de patógenos.

4.5.2 Profilaxis frente a *P. jirovecii*

Cotrimoxazol (vo): durante todo el tratamiento del tumor sólido y hasta 3 meses después (si se confirma que presentan linfocitos >1.000/mm³).

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS			DATA DOCUMENT		Desembre 2019	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	24

Alternativas (en caso de intolerancia a cotrimoxazol, efectos adversos o mielotoxicidad; aunque con menor eficacia que cotrimoxazol): pentamidina ev, atovacuona vo, dapsona vo (ver protocolo correspondiente; www.upiip.com).

4.5.3 Profilaxis antifúngica

Se considerará la administración de fluconazol en linfoma si hay previsión de neutropenia grave (neutrófilos $<500/\text{mm}^3$) durante más de 3 semanas.

4.5.4 Profilaxis antiviral

En general no se recomienda. Se puede valorar de forma individual en pacientes que hayan hecho reactivaciones en aplasia.

4.5.5 Profilaxis en irinotecán

Aunque el motivo no sea profilaxis antiinfecciosa, se recomienda administrar cefixima durante el tratamiento con irinotecán ya que ha demostrado mejorar la tolerancia a sus efectos adversos gastrointestinales. Se iniciará concomitantemente con irinotecán y se mantendrá hasta una semana después de su administración.

4.6 Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

4.6.1 Epidemiología y factores de riesgo

El riesgo infeccioso en los pacientes sometidos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos viene dado principalmente por la neutropenia y la mucositis así como por el tratamiento recibido previamente. En general, la recuperación de la función linfocitaria es relativamente rápida en ausencia de otros tratamientos tras el trasplante.

4.6.2 Profilaxis frente a *P. jirovecii*

Se iniciará cotrimoxazol desde la recuperación hematológica y se mantendrá al menos hasta día +100.

Alternativas (en caso de intolerancia a cotrimoxazol, efectos adversos o mielotoxicidad; aunque con menor eficacia que cotrimoxazol): pentamidina ev, atovacuona vo, dapsona vo (ver protocolo correspondiente; www.upiip.com).

4.6.3 Profilaxis antifúngica

Se realizará profilaxis frente a *Candida* spp durante la fase de neutropenia. Se administrará micafungina o amfotericina B liposomal ev desde el inicio del acondicionamiento hasta la tolerancia oral. Una vez que el paciente tolere la vía oral, se administrará fluconazol hasta la recuperación de neutrófilos.

4.6.4 Profilaxis antiviral

Se administrará profilaxis frente a VHS con aciclovir hasta día +100 en los pacientes seropositivos.

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS			DATA DOCUMENT	Desembre 2019		
ESTÀNDAR	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	24

4.7 Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

4.7.1 Epidemiología y factores de riesgo

Los pacientes sometidos a trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos tienen un riesgo elevado de presentar complicaciones infecciosas, tanto bacterianas como fúngicas, virales o por parásitos. Estas infecciones se asocian generalmente a una elevada morbimortalidad y por este motivo la prevención de la infección es un objetivo prioritario.

La prevención de infecciones en estos pacientes no implica únicamente la administración de medicación antimicrobiana, sino que es un proceso más amplio que empieza antes del trasplante y que incluye diversos puntos entre los que se incluyen la evaluación del riesgo individual de cada paciente, la selección del mejor donante posible de progenitores hematopoyéticos, el control de infecciones mediante la higiene de manos, los protocolos de limpieza y desinfección de la unidad de TPH, la implementación de medidas de aislamiento, la adopción de medidas de seguridad alimentaria, evitando alimentos potencialmente contaminados, y finalmente, las medidas de prevención de infecciones relacionadas con el catéter venoso central. En lo relativo al riesgo infeccioso, se debe realizar una evaluación cuidadosa y sistemática del donante de progenitores, puesto que su situación serológica respecto de diversas infecciones virales, por ejemplo CMV, tiene implicaciones en cuanto al riesgo de reactivación post-trasplante. Igualmente, los donantes son posibles transmisores de infecciones, por ejemplo VHB, lo que justifica la evaluación previa rigurosa. En la ITM 047 se detallan las analíticas necesarias para la evaluación preTPH (ver intranet HUVH/Eines/Gestor de documents: Servei Oncologia i Hematologia pediàtriques. Programa TPH pediàtric / 06- Instrucciones de Trabajo (IT) / Instruccions de treball mèdicas / ITM 047-Evaluación del donante alogénico familiar).

Sin embargo, no es el objetivo de este protocolo el desarrollo exhaustivo de los puntos anteriores y nos centraremos a continuación en la profilaxis farmacológica antimicrobiana.

4.7.2 Profilaxis frente a *P. jirovecii*

Se recomienda iniciar la profilaxis frente a neumonía por *P. jirovecii* desde el implante de neutrófilos y se debe mantener en cualquier caso al menos durante 6 meses post-TPH, en pacientes con EICH, y siempre que se mantenga el tratamiento inmunosupresor. Su discontinuación precoz se asocia con el desarrollo de neumonía por *P. jirovecii*. En pacientes no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no existe clara correlación entre la cifra de CD4+ y el riesgo de neumonía por *P. jirovecii* por lo que no se utilizará como marcador para su suspensión.

El fármaco de elección es cotrimoxazol.

Alternativas (en caso de intolerancia a cotrimoxazol, efectos adversos o mielotoxicidad; aunque con menor eficacia que cotrimoxazol): pentamidina ev, atovacuona vo, dapsona vo (ver protocolo correspondiente; www.upiip.com).

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS		DATA DOCUMENT	Desembre 2019	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2
				PÀGINES	24

4.7.3 Profilaxis antifúngica:

Deben recibir profilaxis primaria frente a hongos filamentosos los pacientes que se encuentran en el periodo inicial del trasplante, es decir, durante el acondicionamiento y hasta día +100, los pacientes con enfermedad injerto contra huésped y los pacientes con mala reconstitución inmunepost-trasplante o que presenten viremias por CMV recurrentes o refractarias al tratamiento antiviral habitual.

Fármaco de elección (se escogerá según los factores de riesgo propios del paciente y epidemiológicos – p.ej, obras mayores en el hospital):

- a) **Posaconazol oral.** Se utilizará en pacientes tanto de bajo como alto riesgo de IFI (pacientes de alto riesgo con aplasia medular, ya sea por fallo medular congénito o aplasia adquirida grave; y pacientes con enfermedad injerto contra huésped durante el tiempo que dure la inmunosupresión). Está aprobado para mayores de 13 años, por lo que se uso fuera de ficha técnica en niños menores debe valorarse individualmente.

*Se debe tener en cuenta la interacción de los azoles con los inmunosupresores y la interacción y el posible incremento de toxicidad hepática del acondicionamiento pre-TPH, por lo que el posaconazol está contraindicado durante esta fase del tratamiento.

- b) **Amfotericina B liposomal iv.** Se considera el fármaco de elección durante el periodo de acondicionamiento, en pacientes que no toleran la vía oral y en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

- c) En caso de intolerancia o contraindicaciones a azoles y amfotericina B, se administrará micafungina (dos dosis semanales) + amfotericina B nebulizada semanal.

- d) Monitorización galactomanano: **NO** se recomienda realizarla de forma sistemática.

**Se ha eliminado la indicación de itraconazol dado que su suministro ha sido discontinuado en España (2024).*

4.7.4 Profilaxis antiviral

Los virus de más relevancia en el TPH son el virus herpes simplex (VHS1 y VHS2), el virus varicela-zoster, el virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, adenovirus, human herpes virus 6 (HHV-6), hepatitis, VIH y los virus respiratorios.

En la evaluación pretrasplante se analizará la situación serológica y mediante PCR del paciente respecto de y del donante según los estándares requeridos.

Durante el periodo inicial post-TPH y siempre que el paciente se encuentre ingresado por enfermedad injerto contra huésped, se realizarán de forma semanal PCR CMV, VEB y adenovirus para el diagnóstico precoz de viremia y la iniciación de tratamiento anticipado en caso de estar indicado. Debido a la baja incidencia de la infección por adenovirus y que la detección en heces en ausencia de viremia no conduciría a cambio de actitud terapéutica, por ahora no se recomienda realizar determinación de adenovirus en heces.

Una vez que el paciente se encuentre en régimen ambulatorio, la frecuencia de la evaluación mediante PCR CMV, VEB y adenovirus dependerá de la situación clínica, tratamiento inmunosupresor y recuperación inmunológica del paciente.

Se dispone de profilaxis antiviral frente a VHS, VVZ y CMV que se describe a continuación. En casos seleccionados se administrará profilaxis frente a VEB con anticd20 como parte del acondicionamiento. No se dispone de profilaxis primaria frente a adenovirus.

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS			DATA DOCUMENT		Desembre 2019	
ESTÀNDAR	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSÍO	V2	PÀGINES	24

a) Profilaxis frente CMV

En la medida de lo posible se seleccionarán donantes idénticos respecto del estado serológico frente a CMV del paciente.

Siempre que el donante o el receptor sean CMV IgG positivo, el paciente recibirá profilaxis con aciclovir desde el día -1 hasta al menos el día +180, prolongándose el tratamiento según sea necesario en los pacientes con enfermedad injerto contra huésped, tratamiento inmunosupresor o mala recuperación inmunológica.

b) Profilaxis frente VVZ

La mayor parte de las infecciones por VVZ se deben a reactivaciones en pacientes VVZ IgG positivo. El periodo de riesgo se extiende al menos durante el primer año post-TPH o más allá si el paciente continúa con inmunosupresión. Estos pacientes recibirán aciclovir vo.

c) Profilaxis frente VHS

Aquellos pacientes que no precisen profilaxis con aciclovir a dosis altas como profilaxis frente a CMV recibirán profilaxis con aciclovir desde el día -1 hasta que presente recuperación de CD4+>300/mm³ y no reciba tratamiento inmunosupresor.

d) Profilaxis frente a VEB

La reactivación de VEB se asocia con el desarrollo de síndrome linfoproliferativo post-trasplante (PTLD).

Se contempla la administración profiláctica de una dosis de rituximab durante el acondicionamiento en pacientes seleccionados con alto riesgo de PTLD como son: pacientes con fallo de implante que requieren 2º TPH con regímenes altamente inmunosupresores, algunos pacientes con aplasia medular grave, o algunos pacientes que reciben productos con manipulación ex vivo.

e) Profilaxis frente a virus respiratorios

Se administrará la vacunación antigripal anual al personal sanitario y a los familiares de los pacientes. Se vacunará a los pacientes siempre que la situación clínica no lo contraindique.

f) Profilaxis frente a virus hepatitis B

Los pacientes sometidos a TPH con antecedentes de infección por VHB tienen alto riesgo de reactivación durante el periodo de inmunosupresión; el riesgo es mayor en los primeros 6 meses pero hasta un 29% de las reactivaciones ocurren una vez pasado este periodo. Se debe recordar que los pacientes con hepatitis B oculta (HBsAg negativo y Ac anti HBc positivos) presentan riesgo de reactivación.

Igualmente, existe el riesgo de transmisión de hepatitis B desde el donante al paciente. Se debe recordar que la detección de ADN VHB mediante de PCR en el donante implica la

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS			DATA DOCUMENT	Desembre 2019		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	24

necesidad de autorización para su utilización como donante. Se debe tener en especial consideración a los donantes con hepatitis B oculta puesto que se ha reportado algún caso de transmisión en pacientes con trasplante de órgano sólido. En pacientes que no hayan sido vacunados ante VHB o en los que se desconozca la vacunación, se debe considerar profilaxis si tienen serología antiHBs positiva.

La profilaxis se realizará a todos los pacientes de riesgo ya sea por antecedentes de hepatitis B y riesgo de reactivación o por donante de riesgo y riesgo de transmisión.

Se utilizará lamivudina dosis durante al menos 6 meses post-trasplante y siempre que se mantenga la inmunosupresión

4.7.5 Profilaxis antibacteriana

La utilización de profilaxis antibiótica durante el acondicionamiento y la fase de neutropenia no ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados y conlleva el riesgo de selección de cepas resistentes por lo que **no** se está indicada de forma rutinaria.

Profilaxis frente bacterias encapsuladas:

Los pacientes que desarrollan enfermedad del injerto contra huésped crónica y los pacientes con asplenia funcional (p.ej. los que reciben irradiación corporal total) se encuentran en especial riesgo de infección por *S. pneumoniae* y otras bacterias encapsuladas y deben recibir profilaxis prolongada con amoxicilina, aunque su duración no está clara. En todo caso, para suspender la profilaxis, el paciente debe cumplir los siguientes criterios: ausencia de EICH, no tratamiento inmunosupresor, vacunación frente a encapsulados realizada y respuesta vacunal adecuada confirmada.

Estos pacientes recibirán vacunación antineumocócica y antimeningocócica (ver intranet HUVH /Eines/Gestor de documents: Servei Oncologia i Hematologia pediàtriques. Programa TPH pediàtric / 04- Protocolos médicos (PM) / PM 025 – Inmunizaciones post TPH).

5. ALGORITME D'ACTUACIÓ.

No correspon.

6. INDICADORS.

- Consumo anual de fármacos antibacterianos, antifúngicos y antivirales en el Servicio de Oncohematología pediàtrica.
- Número de infecciones bacterianas / total de pacientes (desglosados por tumor sólido y linfomas / leucemias / TPH).
- Número de infecciones fúngicas / total de pacientes (desglosados por tumor sólido y linfomas / leucemias / TPH).
- Número de infecciones víricas / total de pacientes (desglosados por tumor sólido y linfomas / leucemias / TPH).

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS			DATA DOCUMENT	Desembre 2019		
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	24

7. BIBLIOGRAFIA.

1. Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Sep;71(9):2397-404
2. Proudfoot R, Phillips B, Wilne S. Guidelines for the Prophylaxis of *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia (PJP) in Children With Solid Tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39:194–202.
3. Hartung HD, Olson TS, Bessler M. Acquired Aplastic Anemia in Children. *Pediatr Clin North Am.* 2013 December ; 60(6): 1311–1336.
4. De Zern A, Brodsky RA. Clinical management of aplastic anemia. *Expert Rev Hematol.* 2011 April ; 4(2): 221–230.
5. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Annals of Oncology*, Volume 28, Issue 2, 1 February 2017, Pages 386–392.
6. Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM, Clark J, Grigg A, Heath H. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J.* 2014 Dec;44(12b):1283-97.
7. Groll, A. H., Castagnola, E., Cesaro, S., Dalle, J.-H., Engelhard, D., Hope et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *The Lancet Oncology*, 2014;15(8), e327–e340.
8. Tragiannidis A, Dokos C, Lehrnbecher T, Groll AH. Antifungal Chemoprophylaxis in Children and Adolescents with Haematological Malignancies and Following Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation Review of the Literature and Options for Clinical Practice. *Drugs* 2012; 72 (5): 685-704.
9. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2016;63.

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS			DATA DOCUMENT		Desembre 2019	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSÍO	V2	PÀGINES	24

10. Phillips K, Cirrone F, Ahuja T, Siegfried J and Papadopoulos J. Posaconazole versus voriconazole as antifungal prophylaxis during induction therapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Oncol Pharm Practice* 2018(0)1–6.
11. Licciardello M, Pegoraro A, Cesaro S. Prophylaxis and therapy of viral infections in pediatric patients treated for malignancy. *Pediatric Reports* 2011; 3:e5.
12. Ljungman P, de la Camara R, Cordonnier C, Einsele H, Engelhard D, Reusser P. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi-sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Aug;42(4):227-40.
13. McCarthy MW, Walsh TJ. Prophylactic Measures During Induction for Acute Myeloid Leukemia. *Curr Oncol Rep* (2017) 19:18.
14. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M, Massenkeil G, Neumann S, Penack O. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies—update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* (2015) 94:1441–1450.
15. Lighter-Fisher J, Stanley K, Phillips M, Pham V, Klejmont LM. *Preventing Infections in Children with Cancer. Pediatrics in Review*, 2016;37(6), 247–258.
16. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, Raad II 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;52(4):e56–e93.
17. Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther* (2018) 7:1–16.
18. Paganini H, Santolaya ME. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect* 2011;28(Supl 1):10-38.
19. Chiara Coluccio, Paola Begini, Alfredo Marzano, Adriano Pellicelli, Barbara Imperatrice, Giulia Anania, Gianco Delle Fave, and Massimo Marignani Hepatitis B in patients with hematological diseases: An update. *World J Hepatol.* 2017 Sep 8; 9(25): 1043–1053.
20. Furman WL, Crews KR, Billups C, Wu J, Gajjar AJ, Daw NC, Patrick CC, Rodriguez-Galindo C, Stewart CF, Dome JS, Panetta JC, Houghton PJ, Santana VM. Cefixime

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS			DATA DOCUMENT		Desembre 2019	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSÍO	V2	PÀGINES	24

allows greater dose escalation of oral irinotecan: a phase I study in pediatric patients with refractory solid tumors. J Clin Oncol. 2006 Feb 1;24(4):563-70.

21. Proudfoot R, Oxon MA, Phillips B, Wilne A. Guidelines for the Prophylaxis of Pneumocystis jirovecii Pneumonia (PJP) in Children With Solid Tumors. , MA (J Pediatr Hematol Oncol 2017;39:194–202).
22. Sandherr M, Hentrich M, von Lilienfeld-Toal M, Massenkeil G, Neumann S, Penack O et al. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies--update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2015 Sep;94(9):1441-50.
23. Coluccio C, Begini P, Marzano A, Pellicelli A, Imperatrice B, Anania G et al. Hepatitis B in patients with hematological diseases: An update. World J Hepatol. 2017 Sep 8;9(25):1043-1053.
24. Bochennek K, Balan A, Müller-Scholden L, Becker M, Farowski F, Müller C et al. Micafungin twice weekly as antifungal prophylaxis in paediatric patients at high risk for invasive fungal disease. J Antimicrob Chemother 2015; 70: 1527–1530.
25. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las insuficiencias medulares. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y terapia celular. 2019.
26. Aplásies medullaires acquises et constitutionnelles. Protocole National de Diagnostic et de Soins. Julliet 2019. Centre de référence des aplásies medullaires acquises et constitutionnelles.France.
27. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las aplasias medulares. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular. 2019.

TÍTOL DOCUMENT	PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN EL PACIENT PEDIÀTRIC AMB CÀNCER I TRASPLANTAT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS		DATA DOCUMENT	Desembre 2019	
ESTÀNDARD	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	CODI	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	VERSÍO	V2
				PÀGINES	24

8. DOCUMENTS RELACIONATS.

GUIES, PROTOCOLS, RECOMANACIONS O ALTRES PROCEDIMENTS AMB ELS QUÈ ES RELACIONA

TÍTOL DOCUMENT	CODI
Protocol de diagnòstic i tractament de la neutropènia febril en el pacient pediàtric oncohematològic.2018.	www.upiip.com
Infección vírica en el paciente TPH.2017.	www.upiip.com
Infección fúngica en el paciente TPH.2017.	www.upiip.com
Candidemia y otras formas de candidiasis invasiva en pediatría. 2018.	www.upiip.com
Protocolo de diagnostico y tratamiento de la infección fúngica invasiva por hongos filamentosos. 2019	www.upiip.com
Profilaxis de la infección por <i>P. jirovecii</i> en el paciente pediátrico inmunodeprimido.2020	www.upiip.com
Cribado de patología importada en el transplante de progenitores hematopoyéticos. 2017.	www.upiip.com
Profilaxis antiinfecciosa en el paciente pediátrico sometido a terapia CAR-T 2020	www.upiip.com

9. ANNEXOS.

Tablas de fármacos anti-Pneumocystis, antivíricos y antifúngico

		Cotrimoxazol (TMP/SMTX)	Pentamidina (Pentacarinat®)	Atovacunoa (Wellvone®)	Dapsona (Dapson-Fatol®)
Presentaciones disponibles		Comp.: 80/400 mg, 160/800 mg Susp. Oral: 8 mg (TMP)/ml Vial: 160/800 mg	Vial: 300 mg	Susp. Oral: 150 mg/ml	Comp.: 50 mg (ME)
Excipientes relevantes		Parahidroxibenzoatos, etanol 0,27% y sorbitol (susp.); almidón patata (comp); alcohol bencílico, sulfitos (vial)	–	Alcohol bencílico	–
Población autorizada		≥ 1 mes	≥ 1 mes	≥ 1 mes (por FT ≥18 años)	≥ 1 mes
Dosis profilaxis		5 mg TMP/kg/día cada 12-24h 3 días alternos/consecutivos a la semana (D max: 160/800 mg/día)	IV: 4 mg/kg (Dmax: 300 mg) c / 2 8 d NEB: >5a: 9 mg/kg (Dmax: 300 mg) c/28d <5a: 300mg c/28d	< 3 meses: 30 mg/kg/24h 4-24 meses: 45 mg/kg/24h > 24 meses: 30 mg/kg/24h (D max: 1500 mg /día)	2 mg/kg/día (D max: 100 mg/día)
Parámetros farmacocinéticos	Metabolismo	Hepático (70% TMP/20% SMTX)	No se metaboliza, >90% se elimina inalterado	No se metaboliza, >90% se elimina inalterado	Hepático (acetilación e hidroxilación)
	Excreción	Renal	Renal	Fecal	Renal (85% en forma de metabolitos)
Monitorización farmacocinética		–	–	–	–
Perfil interacciones	Farmacocinéticas	Sustrato CY2C9	–	ND	Sustrato mayor CY2C9, CYP3A4
	Farmacodinámicas	Fármacos nefrotóxicos	Foscarnet: riesgo de hipocalcemia Fármacos que prolonguen el intervalo QT	ND	ND
	QT	Metotrexato (stop 48h antes de la infusión hasta 72h después)	–	Etopósido (Aumento Cp de VP16. Separar la administración 24 – 48h)	–
Ajuste de dosis	Insuf. hepática	IH grave: No recomendado	–	ND	ND
	Insuf. renal	- FG 15-30: Administrar 50% dosis - FG < 15: Uso no recomendado	No requiere ajuste en profilaxis	ND	ND
Reacciones adversas frecuentes (>1%) y/o de relevancia clínica	Cardiovasculares	–	Hipotensión, rubefacción	–	–
	Dermatológicas	Erupciones exantemáticas, prurito, urticaria (frecuentes). Necrosis epidérmica tóxica, síndrome Stevens-Johnson (raras)	Prurito, urticaria, eritema	Erupción, prurito (frecuente). Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson (raras)	Sequedad cutánea, eritema, descamación
	Gastrointestinales	Nauseas, vómitos, diarrea	Nauseas, vómitos, alteración del gusto	Nauseas, vómitos, diarrea	Dolor abdominal, náuseas, vómitos, pancreatitis
	Hepatobiliares	Necrosis hepática fulminante (raro)	Alteración función hepática	Aumento de transaminasas (frecuente); pancreatitis (raro)	Hepatotoxicidad
	Metabólicas	–	Azotemia; hipo/hiper glucemia; alteraciones hidroelectrolíticas	Hiponatremia	–
	Renales	–	Nefrotoxicidad	Fallo renal agudo (raro)	Albuminuria
	Hematológicas	Leucopenia, trombocitopenia (frecuentes). Agranulocitosis, anemia aplásica y otras discrasias sanguíneas (raras)	Leucopenia, anemia, trombocitopenia	Anemia, neutropenia	Reticulocitosis, hemólisis, anemia, metahemoglobinemia
	Neurológicas	–	Síncope, mareo	Cefalea, fiebre, insomnio	Cefalea, fiebre, psicosis
Otras	–	Hipotensión (adm. decúbito supino)	Reacción hipersensibilidad	Neuropatía periférica	
Precauciones / Contraindicaciones / Observaciones		Porfiria, déficit G6PDH, déficit ácido fólico	Pacientes con condiciones proarrítmicas y/o fármacos que alarguen el intervalo QT		Déficit G6PDH

D max: Dosis máxima; ME: medicación extranjera; ND: no determinado

		Aciclovir	Lamivudina (Zeffix®)	Tenofovir disoproxilo (Viread®)	Rituximab (Mabthera®)
Presentaciones disponibles		Comp.: 200 mg, 800 mg Susp. Oral: 80mg/ml Vial: 250 mg	Comp.: 100 mg Susp. Oral: 5 mg/ml	Comp.: 123 mg, 163 mg, 204 mg, 245 mg Granulado: 33 mg/g	Vial: 100 mg, 500 mg
Excipientes relevantes		Sorbitol (susp.)	Parahidroxibenzoatos, sacarosa (susp.); almidón de patata (comp.)	Lactosa, almidón de maíz (comp.)	
Población autorizada		A partir de edad neonatal	≥ 2 años (off-label)	≥ 2 años	≥18 años
Dosis profilaxis		VHS, VVZ: - Adultos/adolescentes (≥40kg): IV: 250mg/m ² /12h; OR: 800 mg/12h - Pediátricos (<40kg): IV: 250mg/m ² /8h; OR: 20 mg/kg/8h (DM 800mg/12h) CMV: 500 mg/m ² /8h	3 mg/kg/24h (D max: 100 mg/día)	- Niños 2-11 años: 6,5 mg/kg/24 h - ≥ 12 años y ≥ 35kg: 245 mg/24h (245 mg tenofovir disoproxilo equivalente 300 mg de la sal tenofovir disoproxilo fumarato)	375 mg/m ² /semana
Parámetros fármaco-cinéticos	Metabolismo	Mínimo metabolismo, se elimina mayoritariamente inalterado	Mínimo metabolismo hepático, 70% se elimina inalterado	Mínimo metabolismo hepático, 70-80% se elimina inalterado	-
	Excreción	Renal (FG y secreción tubular activa)	Renal (FG y secreción tubular activa)	Renal (FG y secreción tubular activa)	-
Monitorización farmacocinética		-	-	-	-
Perfil interacciones	Farmacocinéticas	Inhibidor débil CYP1A2	-	-	-
	Farmacodinámicas	Fármacos nefrotóxicos	-	Fármacos nefrotóxicos	-
	Quimioterapia	Cladribina	Cladribina	-	-
Ajuste de dosis	Insuf. hepática	IH grave: No recomendado	-	-	-
	Insuf. renal	- FG 15 – 30: 50% dosis usual - FG < 15: Uso no recomendado	- FG 30 – 50: 50% dosis c/24h - FG 15 – 29: 25% dosis c/24h - FG 5 – 14: 15% dosis c/24h - FG < 5: 10% dosis c/24h	Adultos: - FG 30 – 50: 245 mg/48h - FG 10 – 29: 245 mg/72-96h No hay datos en pacientes pediátricos	-
Reacciones adversas frecuentes (>1%) y/o de relevancia clínica	Cardiovasculares	-	-	Dolor torácico	-
	Dermatológicas	Prurito, urticaria, fotosensibilidad	Alopecia, erupciones, prurito	Exantema	-
	Gastrointestinales	Diarrea; náuseas; vómitos; dolor abdominal	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	Náuseas; vómitos; diarrea; dolor abdominal; flatulencia	-
	Hepáticas	Aumento de bilirrubina (grado 4 frecuente en neonatos) y transaminasas	Aumento de ALT (frecuente en adultos), hepatomegalia (frecuente en niños)	Aumento de transaminasas	-
	Metabólicas	-	Acidosis láctica (rara)	Hipofosfatemia (frecuente); acidosis láctica (rara)	-
	Renales	Aumento de creatinina, hematuria, insuficiencia renal (raras)	-	Aumento de creatinina, tubulopatía renal proximal (poco frecuente)	-
	Hematológicas	Neutropenia; anemia; trombocitopenia (frecuentes en neonatos)	-	Neutropenia	Linfocitopenia
	Sistema nervioso	Cefalea, mareo	Cefalea, insomnio	Mareos, cefalea, insomnio, depresión	-
Otras	-	Fatiga, fiebre, incrementos de CPK, mialgias, calambres musculares	Fiebre, astenia, rabdomiolisis, debilidad muscular.	Reacción infusional (fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias).	
Precauciones / Contraindicaciones / Observaciones		-	-	-	-

D max: Dosis máxima; ME: medicación extranjera; ND: no determinado

		Fluconazol	Posaconazol (Noxafil®)	Amfotericina B liposomal (Ambisome®)	Micafungina (Mycamine®)
Presentaciones disponibles		Cáps.: 100 mg, 200 mg Susp. Oral: 40 mg/ml Sol. Perfusión: 100 mg, 400 mg	Comp.: 100 mg Susp. Oral: 40 mg/ml Vial: 300 mg	Vial: 50 mg	Vial: 50 mg, 100 mg
Excipientes relevantes		–	Ciclodextrina (vial); PS80 (susp.)	–	–
Población autorizada		A partir de edad neonatal	≥ 18 años (FDA ≥ 13 años sólo vía OR)	A partir de edad neonatal	A partir de edad neonatal
Dosis profilaxis		Neonatos: 6 mg/kg/día Lactantes y niños: 3 – 6 mg/kg/día (D max: 400mg/día)	Susp. Oral*: < 34kg: 4 mg/kg/6h el primer día y a partir del Segundo día 4mg/kg/8h ≥ 34kg: 200 mg/6h el primer día y a partir del Segundo día 200mg/8h Comp (≥ 13 años): 300 mg/12h el primer día y a partir del segundo día 300 mg/24h	1mg/kg/24h o 2,5 mg/kg 2 días/semana	3 – 4 mg/kg (D max: 300 mg) 2 días/semana
Parámetros fármaco-cinéticos	Metabolismo	Se metaboliza muy poco, >80% se elimina inalterado	Hepático por glucuronidación	ND	Hepático (catecol-O-metiltransferasa >> CYP450)
	Excreción	Renal	Fecal (71%) > Renal (13%)	ND	Fecal (70%) >> Renal (10 – 30%)
Monitorización farmacocinética		–	* Solo si suspensión oral: Concentración valle ≥ 0,7 µg/ml Realizar a partir del 6º día de tratamiento y repetir semanalmente	ND	–
Perfil interacciones	Farmacocinéticas	Inhibidor potente CYP2C19, moderado CYP3A4 y CYP2C9	Sustrato UGT1A4 Inhibidor potente CYP3A4	ND	Sustrato menor CYP3A4 Posible inhibidor CYP3A4
	Farmacodinámicas	Fármacos que prolonguen el intervalo QT	Fármacos que prolonguen el intervalo QT	Fármacos nefrotóxicos	–
	Quimioterapia	–	Alcaloides de la vinca: evitar la asociación	–	–
Ajuste de dosis	Insuf. hepática	–	–	ND	IH grave: No recomendado
	Insuf. renal	- FG 10 – 50: 50% dosis c/24h - FG < 10: No recomendado	IV: Precaución por riesgo de acumulación de ciclodextrina	–	–
Reacciones adversas frecuentes (>1%) y/o de relevancia clínica	Cardiovasculares	–	Hipertensión	Taquicardia, hipotensión, vasodilatación	Flebitis
	Dermatológicas	Erupción	Erupciones exantemáticas	Erupciones exantemáticas	Exantema
	Gastrointestinales	Dolor abdominal, vómitos, diarrea, náusea	Náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal
	Hematológicas	–	Neutropenia	Trombocitopenia, anemia (poco frecuente)	Leucopenia, neutropenia, anemia
	Hepáticas	Aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina. Toxicidad hepática grave(raro)	Aumento de transaminasas; GGT; bilirrubina y fosfatasa alcalina	Aumento de transaminasas; bilirrubina y fosfatasa alcalina	Aumento de transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina
	Metabólicas	–	Edema maleolar, diselectrolitemias	Diselectrolitemias	Diselectrolitemias
	Renales	–	Aumento de creatinina, insuficiencia renal aguda (poco frecuente)	Aumento de creatinina, elevación de la urea sanguínea (frecuentes). Fallo renal (frecuencia no conocida)	–
	Sistema nervioso	Cefalea	Cefalea, mareo, somnolencia, parestesias	Cefalea	Cefalea
Otras	–	Fiebre, astenia, fatiga, visión borrosa	Reacciones infusionales (fiebre, dolor de espalda, rigidez, disnea)	Fiebre, rigidez muscular	
Precauciones, contraindicaciones, observaciones		Pacientes con condiciones proarrítmicas y/o fármacos que alarguen el intervalo QT	Pacientes con condiciones proarrítmicas y/o fármacos que alarguen el intervalo QT	–	–

D max: Dosis máxima; ME: medicación extranjera; ND: no determinado

		Amoxicilina	Cefixima
Presentaciones disponibles		Caps.: 500 mg Sobres: 250 mg Susp. Oral: 50 mg/ml	Caps.: 200 mg, 400 mg Susp. Oral: 20 mg/ml
Excipientes relevantes		–	–
Población autorizada		A partir de edad neonatal	≥ 6 meses
Dosis profilaxis		- Pes ≤ 10kg: 250 mg/24h vo - Pes > 10 kg: 500 mg/24h vo	8 mg/kg/día (D max: 400 mg/día) desde 5 días antes del inicio del tratamiento con irinotecan
Parámetros farmacocinéticos	Metabolismo	ND, 60 – 70% se elimina inalterado	No se metaboliza
	Excreción	Renal (50 – 85%)	Renal (50%), fecal (10%)
Monitorización farmacocinética		–	–
Perfil interacciones	Farmacocinéticas	–	–
	Farmacodinámicas	–	Fármacos nefrotóxicos
	Quimioterapia	Metotrexato (Posible aumento de las Cp de metotrexato)	–
Ajuste de dosis	Insuf. hepática	–	–
	Insuf. renal	No requiere ajuste en profilaxis	FG < 20: 50% dosis
Reacciones adversas frecuentes (>1%) y/o de relevancia clínica	Cardiovasculares	–	–
	Dermatológicas	Erupción cutánea	–
	Gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, dispepsia, flatulencias
	Hepáticas	–	Aumento de transaminasas y fosfatasa alcalina (poco frecuentes)
	Metabólicas	–	–
	Renales	–	Fallo renal agudo (poco frecuente)
	Hematológicas	–	–
	Sistema nervioso	Cefalea	–
Otras	–	–	
Precauciones / Contraindicaciones / Observaciones			

D max: Dosis máxima; ME: medicación extranjera; ND: no determinado