

**PROTOCOL DE TRACTAMENT ANTIINFECCIÓS A LA NEUTROPÈNIA FEBRIL DEL  
PACIENT HEMATOONCOLÒGIC**

**Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria**

**Unitat d'Urgències de Pediatria**

**(Servei de Pediatria)**

**Unitat de Cures Intensives Pediàtriques**

**Servei d'Hematologia i Oncologia Pediàtriques**

**Servei de Farmàcia**

**Servei de Microbiologia**

**PROGRAMA PROA NEN**

**Juny de 2017**



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	NEUTROPÈNIA FEBRIL			<b>DATA DOCUMENT</b>		Maig de 2017	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V2	<b>PÀGINES</b>	

## INFORMACIÓ DEL DOCUMENT

### AUTOR/S:

Cognom 1	Cognom 2	Nom	Categoria professional	Servei
Mendoza	Palomar	Natalia	Pediatra col·laboradora	Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
García	Moreno	Jorge	Pediatra col·laborador	Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
Alonso	García	Laura	Facultativo especialista	Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas
González	Peris	Sebastià	Facultativo especialista	Unidad de Urgencias Pediátricas
Pujol	Jover	Montserrat	Facultativo especialista	Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos
Fernández	Polo	Aurora	Facultativo especialista	Servicio de Farmacia
Larrosa	Escartín	M. Nieves	Facultativo especialista	Servicio de Microbiología
Díaz	de Heredia	Cristina	Jefe de sección	Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas
Soler	Palacín	Pere	Facultativo especialista	Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría

### BREU RESUM DEL CONTINGUT:

En aquest protocol es detalla l'actuació a seguir enfront un pacient pediàtric afecte de neutropènia febril ingressat a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. L'actuació proposada es basa en la revisió de la literatura, les dades microbiològiques del centre i l'expertesa dels facultatius implicats en la seva redacció. Aquest protocol està especialment destinat a la població amb neutropènia de l'àmbit hematooncològic pel que la seva aplicació a pacients neutropènics per d'altres motius s'ha d'individualitzar.



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	NEUTROPÈNIA FEBRIL			<b>DATA DOCUMENT</b>		Maig de 2017	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V2	<b>PÀGINES</b>	

## GESTIÓ DE LES MODIFICACIONS

**Periodicitat prevista de revisió:** cada 3 años o en caso de aparición de novedades significativas en este campo.

### 1. JUSTIFICACIÓ

La neutropenia febril (NF) es una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario y utilización de antimicrobianos en los pacientes hemato-oncológicos pediátricos. Debido a su impacto clínico y ecológico consideramos necesario establecer un protocolo de actuación ante esta situación. Es imprescindible adecuar las indicaciones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada centro, con especial atención a los patrones de sensibilidad antibiótica de los microorganismos habitualmente implicados en estos procesos.

### 2. OBJECTIU

Actualizar el diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en el paciente hemato-oncológico pediátrico ( $\leq 18$  años) en el Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Para la descripción de la epidemiología de la neutropenia febril se utilizan los datos del estudio realizado en Urgencias (casos de neutropenia febril en paciente pediátrico oncohematológico entre 2010 y 2013).

Para adecuar las recomendaciones de antibioterapia empírica a la realidad de nuestro centro, se han utilizado los datos obtenidos de los estudios de sensibilidad de los aislamientos procedentes de todos los hemocultivos de pacientes pediátricos oncohematológicos procesados entre 2013 y 2016, seleccionando estos por el tipo de paciente y no por su ubicación en el hospital (urgencias, planta de hospitalización o UCI).

Se debe tener en cuenta que la mayoría de episodios de neutropenia febril se presentan en Planta de Hospitalización y en pacientes trasplantados o hematológicos.

### 3. ÀMBIT D'ACTUACIÓ

Unidad de Urgencias de Pediatría, Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Universitari Vall d'Hebron.

## 4. ACTIVITATS. CONTINGUT DEL PROTOCOL

### 4.1. Definición

La fiebre se define como una medición aislada de temperatura axilar de  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  o dos mediciones separadas por una hora que objetivan una temperatura  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ . Debemos recordar que las guías IDSA recomienda la medición de la temperatura oral ya que a nivel axilar puede no reflejar la temperatura central. La neutropenia se define como un recuento absoluto de



TÍTOL DOCUMENT	NEUTROPÈNIA FEBRIL			DATA DOCUMENT		Maig de 2017	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V2	<b>PÀGINES</b>	

neutròfils  $<500$  cèlulas/mm<sup>3</sup> o que se espere que descendi per debajo de ese valor en las próximas 48 horas.

## 4.2. Epidemiología

El paciente pediátrico que recibe quimioterapia se enfrenta, de media, al menos a un episodio de NF durante el curso del tratamiento de su enfermedad. La frecuencia de la NF varía dependiendo de diversos factores tales como el tipo y la extensión de la malignidad, la intensidad de la quimioterapia y la duración de la neutropenia. Se estima que entre un 10-50% de pacientes con tumores sólidos presentará al menos un episodio de NF. Esta incidencia aumenta al 80% en pacientes con hemopatías malignas y se aproxima al 100% en los subgrupos de más alto riesgo.

Se realizó un estudio de NF en el paciente hematooncológico pediátrico en la Unidad de Urgencias Pediátricas de nuestro centro entre enero de 2010 y diciembre de 2013 en el que se registraron **123 episodios de neutropenia febril en 85 pacientes** (31 episodios/año). La enfermedad de base por frecuencia fue: tumores sólidos (56%), leucemia aguda/TPH (25%) y linfoma (19%). No hubo mortalidad relacionada con el episodio.

La mayor proporción de pacientes afectados de tumor sólido (grupo en el que está descrita menor frecuencia de neutropenia febril) se explica porque estos pacientes habitualmente están en domicilio antes y después de cada ciclo de quimioterapia (y por lo tanto acuden a Urgencias cuando presentan neutropenia febril) y en cambio los pacientes con leucemia en tratamiento de inducción y otros grupos de alto riesgo (TPH, recaídas...) habitualmente están ingresados en el hospital (presentando entonces neutropenia febril en la planta de hospitalización)

En los episodios de NF con infección microbiológica documentada, las bacterias son los patógenos más frecuentemente implicados. Hasta finales de los años 80, las bacterias Gram negativas predominaban en los hemocultivos. Sin embargo, debido a la cada vez mayor utilización de dispositivos de acceso venoso central, de regímenes profilácticos con actividad frente a microorganismos Gram negativos, y de agentes quimioterápicos de mayor intensidad tales como altas dosis de citarabina que producen mucositis más graves, en la actualidad son las bacterias Gram positivas la causa bacteriana más común de NF. Entre los microorganismos Gram positivos destacan los estreptococos del grupo viridans, el estafilococo plasmocoagulasa negativa y *Staphylococcus aureus*. Entre los Gram negativos, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*.

En el estudio de Urgencias, el hemocultivo **fue positivo en 21 de 122 realizados** (17%). Los microorganismos más frecuentemente aislados fueron: estafilococo plasmocoagulasa negativa (SPCN) (52%), otros cocos Gram positivos (19%, 2 *Streptococcus* grupo viridans, 1 *Enterococcus faecalis* y 1 *Micrococcus* spp.), *Pseudomonas* spp. (14%), *Klebsiella* spp. (9,5%), *Escherichia coli* (5%), *Salmonella typhimurium*. (5%) y un bacilo Gram negativo (BGN) no identificado (5%). En dos casos se aislaron simultáneamente SPCN y otro BGN. Todos los pacientes eran portadores de catéter venoso central, y en la mitad de los infectados por SPCN, éste se había manipulado en las 24 horas previas.



TÍTOL DOCUMENT	NEUTROPÈNIA FEBRIL		DATA DOCUMENT		Maig de 2017		
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V2	<b>PÀGINES</b>	

Se realizó un **urocultivo en 99 episodios (80,5%), siendo positivo en 11 casos** (8 *Escherichia coli*, 1 *Pseudomonas aeruginosa*, 1 *Enterobacter cloacae*, 1 SPCN, 1 *Enterococcus faecalis*). No hubo ningún caso de infección urinaria por BGN con bacteriemia evidenciada microbiológicamente. En un caso se aisló simultáneamente SPCN en orina y en sangre.

Se realizó **coprocultivo y detección de antígenos víricos en heces en 31 episodios (25%), resultando positivo en 5 casos** (3 *Campylobacter* spp., 1 *Salmonella typhimurium* con bacteriemia concomitante y 1 rotavirus).

En el estudio microbiológico de la neutropenia febril se analizaron todos los hemocultivos de pacientes pediátricos oncohematológicos procesados entre 2013 y 2016, seleccionando estos por el tipo de paciente y no por su ubicación en el hospital (urgencias, planta de hospitalización o UCI). Se obtuvieron **99 hemocultivos positivos** (71 con aislamiento de bacilos Gram negativos y 28 con aislamiento de cocos Gram positivos).

Las especies y sensibilidades de dichos microorganismos están detalladas en el punto 4.6.

Además de la infección bacteriana, se debe valorar la posibilidad de una infección fúngica. *Candida* spp. es el hongo más frecuentemente aislado, probablemente debido a que es un organismo comensal de la superficie de la piel y mucosas. La disrupción de estas barreras anatómicas puede ocasionar una candidiasis invasiva, cuya mortalidad entre la población pediátrica neutropénica se estima en un 10%. Las infecciones invasivas por hongos filamentosos son menos frecuentes pero de peor pronóstico. *Aspergillus* spp., los mucorales y *Fusarium* spp., son por este orden, los más frecuentes.

No hubo ningún episodio de neutropenia febril en la Unidad de Urgencias Pediátricas en el que se aislase un hongo en los primeros estudios microbiológicos de NF.

Diferentes estudios han identificado virus entre un 8-59% como causantes de NF en pacientes pediátricos con patologías oncológicas. La identificación de material genético mediante PCR de los virus puede producirse después de la resolución de los síntomas, siendo incapaz de distinguir entre organismo vivo y muerto, y por la tanto entre paciente infectado y portador. Además, no hay que olvidar que la infección viral y la bacteriemia no son mutuamente excluyentes. La identificación viral es altamente recomendable cuando el resultado vaya a influir el manejo del paciente, como la decisión de aislarlo, el desescalado de la antibioterapia o la decisión de iniciar tratamiento antiviral.

En Urgencias **se realizó aspirado nasofaríngeo en 42 episodios (34%), siendo positivo a virus en 12 pacientes** (4 virus influenza, 3 virus respiratorio sincitial -VRS-, 3 virus parainfluenza, 1 metapneumovirus y 1 adenovirus). En un paciente se aisló simultáneamente virus parainfluenza en aspirado nasofaríngeo y *P. aeruginosa* en hemocultivo. No se identificaron coinfecciones virales.

Por último, es importante destacar que en algo más de la mitad de los episodios de NF no se documenta ningún microorganismo causal a pesar del avance en los métodos diagnósticos



TÍTOL DOCUMENT	NEUTROPÈNIA FEBRIL			DATA DOCUMENT		Maig de 2017	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V2	<b>PÀGINES</b>	

clínicos y microbiológicos. Esto ha llevado en ocasiones a acuñar el término “neutropenia febril de origen desconocido” para referirse a este tipo de episodios.

En el estudio de Urgencias, no se consiguió documentar el microorganismo causante de la infección en 58 casos (47%).

### 4.3. Estratificación del riesgo

El objetivo de la estratificación del riesgo es ayudar a los médicos a decidir si un/a niño/a con NF puede ser tratado con medidas menos agresivas tales como el manejo ambulatorio, cambio precoz de la antibioterapia intravenosa a oral así como decidir cuándo hay que intensificar las investigaciones diagnósticas para decidir la terapia de una infección potencial.

Los factores más determinantes para establecer el riesgo de infección bacteriana grave son la **intensidad y duración de la neutropenia** y la **existencia de otras comorbilidades**, de forma que se establecen los siguientes grupos:

- a) **Alto riesgo**: Previsión de neutropenia intensa ( $<100 \text{ cel/mm}^3$ ) y prolongada ( $> 7$  días) y/o comorbilidades asociadas:
  - Inestabilidad hemodinámica.
  - Síntomas gastrointestinales.
  - Mucositis grave.
  - Nuevo infiltrado pulmonar, hipoxemia o enfermedad pulmonar crónica.
  - Síntomas neurológicos de nueva aparición.
  - Insuficiencia hepática (aumento de transaminasas x5).
  - Insuficiencia renal (Cl Cr  $<30 \text{ ml/min}$ ).
  - Monocitos  $<100 \text{ cel/mm}^3$
- b) **Bajo riesgo**: previsión de neutropenia  $<7$  días y no comorbilidades.

Se han desarrollado varios sistemas de estratificación del riesgo aplicados a la población pediátrica; su principal limitación es que aunque son adecuados para las poblaciones a partir de las cuales han sido validados, cuando se intentan aplicar a otras poblaciones se consideran subóptimos, por lo que no se dispone de un sistema estándar internacional como en adultos. El estudio de Ammann y cols. evaluó de manera prospectiva en Suiza un modelo de evaluación del riesgo de desarrollar complicaciones (médica grave, infección microbiológicamente documentada o neumonía radiológicamente documentada) durante un episodio de NF que consiste en: quimioterapia previa más intensa que la de mantenimiento para la leucemia linfoblástica aguda (4 puntos), hemoglobina  $\leq 9 \text{ g/dL}$  (5 puntos), recuento leucocitario  $< 300 \text{ células/mm}^3$  (3 puntos) y recuento plaquetario  $< 50 \text{ g/L}$  (3 puntos), donde una puntuación  $\geq 9$  era capaz de predecir complicaciones futuras, siendo clasificado de alto riesgo. Su valor predictivo negativo era del 93%. Cuando este modelo se intentó reproducir en otro estudio de manera retrospectiva en Holanda el valor predictivo negativo cayó al 85%, hecho atribuible a la propia naturaleza retrospectiva del estudio, así como a un diferente *background* genético y/o ambiental y diferentes protocolos de tratamiento. Sería necesaria la implementación de un



TÍTOL DOCUMENT	NEUTROPÈNIA FEBRIL			DATA DOCUMENT		Maig de 2017	
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSIÓ</b>	V2	<b>PÀGINES</b>	

sistema de estratificación de riesgo validado en España antes de poder decidir si un paciente pediátrico no es tributario de ingreso y tratamiento antibiótico agresivo.

Actualmente no se dispone de un sistema de estratificación validado para nuestro centro. Cualquier duda sobre el riesgo y manejo de los pacientes se deberá consultar con el oncohematólogo pediátrico de guardia.

#### 4.4. Historia y exploración física

Una historia clínica detallada puede identificar exposiciones importantes y orientar al médico para considerar infecciones oportunistas menos frecuentes y solicitar precozmente pruebas diagnósticas adicionales. La historia debería incluir detalles sobre los síntomas a parte de la fiebre, adherencia a la medicación actual (especialmente antibióticos profilácticos), el régimen quimioterápico más reciente y la previsión de la duración e intensidad de la neutropenia y el tiempo transcurrido desde la última manipulación del PAC (mayor riesgo de bacteriemia asociada a catéter en las 24 horas posteriores a la manipulación). Además, el médico debería preguntar sobre contactos enfermos en casa, presencia de animales domésticos, viajes recientes, exposiciones ocupacionales o determinadas prácticas alimentarias (ingesta de lácteos no pasteurizados).

En la exploración física, se debe prestar especial atención a áreas que suelen pasar desapercibidas, tales como las fosas nasales y la orofaringe (incluyendo el área periodontal), genitales, perineo y cuero cabelludo. Recordar siempre revisar el punto de inserción y trayecto de los catéteres venosos.

En nuestra serie, la presentación clínica más frecuente fue: fiebre sin foco (50%), catarro vías altas (35%), gastroenteritis (11%) y celulitis de la zona del port-a-cath (5%). Un 16% de los pacientes presentaban mucositis concomitante.

La mediana de días transcurridos tras la última quimioterapia fue de 11 días.

En 25 casos (20%) se había manipulado el PAC en las 24 horas previas.

En 18 episodios (15%), los pacientes presentaron inestabilidad hemodinámica que requirió al menos administración de volumen. Dos casos cumplieron criterios de shock séptico e ingresaron en UCI-P por necesidad de soporte vasopresor/inotrópico (1,6%).

#### 4.5. Evaluación diagnóstica inicial

- **Analítica sanguínea:** se recomienda obtener un hemograma con fórmula leucocitaria y recuento plaquetario completo, creatinina, urea, electrolitos así como transaminasas y bilirrubina total, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT).

- **Hemocultivo:** se deben obtener hemocultivos cualitativos (a poder ser un mínimo de dos, de sitios diferentes e intentando que el volumen de sangre inoculado en cada hemocultivo sea similar). Si no hay sospecha de bacteriemia de catéter, se valorará individualmente el tipo de



TÍTOL DOCUMENT	NEUTROPÈNIA FEBRIL			DATA DOCUMENT		Maig de 2017	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V2	<b>PÀGINES</b>	

extracción (catéter vs venopunción) ya que sobre todo en catéteres de reciente inserción (24 horas), la sangre extraída a través de los mismos podría considerarse un hemocultivo periférico. Como excepción en este grupo de pacientes, y siguiendo las recomendaciones de las últimas guías publicadas, la obtención de un hemocultivo venoso periférico no se considera imprescindible en todos los casos.

En caso de **sospecha clínica de bacteriemia relacionada con el catéter** (aparición o empeoramiento de fiebre u otros síntomas con el uso del catéter), para el correcto diagnóstico microbiológico del episodio, sí se recomienda obtener un hemocultivo periférico cualitativo y cuantitativo (una única extracción) junto a un hemocultivo cuantitativo de cada una de las luces del catéter central que se sospecha está infectado.

Si no existe una sospecha clínica franca de bacteriemia relacionada con el catéter, pero éste se ha **manipulado de forma reciente (< 48 horas)**, se recomienda seguir el protocolo anterior (obtener un hemocultivo periférico cualitativo y cuantitativo junto a un hemocultivo cuantitativo de cada una de las luces del catéter central). No obstante, en el caso de **pacientes hospitalizados**, se valorará individualmente, en función del estado clínico del paciente y la facilidad de la venopunción, sí es necesaria la realización de la extracción periférica además de la obtenida a través del catéter.

Uno de los factores críticos para el rendimiento del hemocultivo es el volumen de sangre cultivada. En general, se siguen las recomendaciones IDSA/ASM según las cuales este está relacionado con el peso del paciente, de modo que se debe extraer un 3-4 % del volumen de sangre total en pacientes que pesan < 12,7 kg y un 1,8-2,7 % en pacientes que pesan >12,8 kg. Así, en niños se requerirán entre 1 y 5 mL inoculados en un solo frasco aerobio mientras que el volumen de sangre a cultivar para niños mayores, con un peso equivalente al de un adulto, será de 10-20 mL, repartidos en los dos frascos (anaerobio y aerobio).

La obtención de los cultivos nunca debe diferir el inicio de la antibioterapia empírica, especialmente en el paciente grave o muy inmunodeprimido.

Tras obtener los hemocultivos iniciales y el inicio de la antibioterapia, si la fiebre persiste se recomienda repetir hemocultivos a las 48 horas. Más allá de ese período, la mayor parte de expertos no recomienda obtener hemocultivo diario por la baja probabilidad de obtener un resultado positivo, salvo que haya un cambio clínico del paciente o que haya una recurrencia de la fiebre tras una defervescencia previa.

- **Urocultivo:** debido a que la infección urinaria es una de las causas más frecuentes de fiebre sin foco en la edad pediátrica, y al ser a menudo paucisintomática en los pacientes neutropénicos, se recomienda obtener un **sedimento de orina y urocultivo** (indicando que se trata de un paciente inmunodeprimido para que se curse el urocultivo, ya que es posible que no exista leucocituria debido a la leucopenia).

- **Radiografía de tórax:** no se recomienda su realización sistemática, solo en aquellos pacientes que presentes signos y/o síntomas respiratorios que lo indiquen.

- **Muestras respiratorias:** se recomienda obtener **aspirado nasofaríngeo para virus respiratorios** (VRS, virus influenza, virus parainfluenza, adenovirus, coronavirus y





TÍTOL DOCUMENT	NEUTROPÈNIA FEBRIL			DATA DOCUMENT		Maig de 2017	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V2	<b>PÀGINES</b>	

metapneumovirus) si el paciente presenta sintomatología y es época epidémica. Si el paciente es capaz de expectorar, se recomienda recoger muestra para cultivo bacteriano. En caso de que el paciente presente un infiltrado radiológico de etiología incierta e insuficiencia respiratoria se recomienda realizar una fibrobroncoscopia para obtener una muestra de lavado broncoalveolar.

- **Coprocultivo:** se recomienda obtener muestra en aquellos pacientes que presenten diarrea. Si diarrea persistente y no identificación de patógenos bacterianos o víricos, solicitar toxina de *Clostridium difficile* en niños mayores de 2 años.
- **Piel:** se recomienda biopsia de las lesiones sospechosas para tinción de Gram, cultivo, técnicas de biología molecular y anatomía patológica.

#### 4.6. Terapia empírica inicial

La terapia antibiótica inicial se basa en el uso de un **betalactámico con actividad antipseudomónica** en monoterapia. La combinación de beta-lactámico con un aminoglucósido con el objetivo de optimizar el tratamiento frente a *P. aeruginosa* no mejora de forma significativa la mortalidad en estos pacientes, es más, la mortalidad relacionada directamente con la infección es mayor en los pacientes con terapia combinada. No hay diferencias entre ambas terapias respecto a la sobreinfección bacteriana, pero la terapia combinada asocia una mayor probabilidad de desarrollar una sobreinfección fúngica así como de efectos adversos, especialmente en cuanto a nefrotoxicidad.

Se plantea la opción de 5 diferentes antibióticos a utilizar, ordenados de menor a mayor espectro: las cefalosporinas ceftazidima y cefepime; la combinación piperacilina-tazobactam, y los carbapenémicos meropenem e imipenem. Aztreonam, monobactámico de menor espectro aún que la ceftazidima y con la que comparte cadena lateral, se utiliza de manera predominante en aquellos pacientes con hipersensibilidad a los betalactámicos. A continuación se resaltan las características más importantes de cada uno de ellos, así como otros en caso de sensibilización a betalactámicos:

- **Ceftazidima:** es el beta-lactámico de menor espectro entre las opciones planteadas. Posee menor actividad que cefepime frente a estafilococos y estreptococos del grupo viridans. Tiene buena capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica por lo que es de elección en el tratamiento dirigido de la meningitis por *Pseudomonas* spp. u otros gérmenes sensibles.
- **Cefepime:** Activo frente a estafilococos y estreptococos del grupo viridans, por lo que se prefiere su uso al de ceftazidima en los casos de sospecha de dichos microorganismos. Activo frente a neumococo resistente a penicilina G, por lo que es de elección en caso de neumonía. Atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que es de elección en el caso de tratamiento empírico de meningitis (cobertura de BGN y CGP). Inhibe competitivamente al ácido gamma-amino butírico (GABA), el neurotransmisor inhibidor principal del SNC, pudiendo provocar status epiléptico no convulsivo y otras alteraciones neurológicas, siendo la alteración de la función renal su principal factor de riesgo.
- **Piperacilina-tazobactam:** Actividad similar al cefepime frente a estafilococos y a la ceftazidima frente a estreptococo del grupo viridans. Es activo frente a *Enterococcus faecalis*. Activo frente a todos los anaerobios, por lo que es de elección en la tiflitis del paciente



TÍTOL DOCUMENT	NEUTROPÈNIA FEBRIL			DATA DOCUMENT		Maig de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	

neutropénico y en caso de alteración de la función renal. No atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no está indicado si se sospecha meningitis.

- **Meropenem:** discreta actividad frente a *Enterococcus faecalis*. El resto de cobertura frente a Gram positivos es idéntica al cefepime. Activo frente a todas las enterobacterias y anaerobios. Es el antibiótico de elección en la infección grave por enterobacterias productoras de beta lactamasas de espectro extendido (BLEEs) y en el shock séptico de etiología desconocida. Atraviesa la barrera hematoencefálica (2%).

- **Imipenem-cilastatina:** espectro similar al meropenem. Requiere de cilastatina, que previene la degradación enzimática por parte de una dihidropeptidasa presente en el borde en cepillo del túbulo contorneado proximal, y previene así la toxicidad renal. Atraviesa la barrera hematoencefálica (8,5%). A pesar de ello, no se recomienda su uso para infecciones del SNC en el paciente pediátrico por presentar un teórico mayor riesgo de convulsiones, por un mecanismo similar al del cefepime. Sin embargo, un meta-análisis reciente no ha encontrado diferencias significativas en el riesgo de convulsión cuando se compara con meropenem.

- **Aztreonam:** menor espectro que la ceftazidima, ya que sólo es activo frente a Gram negativos. Atraviesa la barrera hematoencefálica (3-52%). Es de elección en los pacientes con hipersensibilidad no inmediata a betalactámicos. Comparte cadena lateral con ceftazidima, por lo que no se recomienda si el paciente presentó un episodio previo de hipersensibilidad inmediata a la misma.

- **Ciprofloxacino:** antibiótico de espectro mayor que la piperacilina-tazobactam. No tiene efecto anaerobicida. De elección en caso de hipersensibilidad inmediata a los betalactámicos. Atraviesa la barrera hematoencefálica (26%).

Un metaanálisis reveló que el uso de cefepime en el paciente neutropénico febril (predominantemente adultos) se asociaba a mayor mortalidad de una manera estadísticamente significativa, no ocurriendo lo mismo con los otros antibióticos. Esto motivó un nuevo metaanálisis realizado por la FDA accediendo a análisis no publicados previamente, refutando esta conclusión, sin embargo, la propia FDA no fue capaz de explicar el porqué de los resultados del metaanálisis inicial. En los metaanálisis realizados exclusivamente en población pediátrica no se han encontrado esas diferencias. Parece al menos razonable, y dado que el uso de las cefalosporinas se asocia un mayor grado de aparición de BLEE, **recomendar el uso de piperacilina-tazobactam como agente de elección.**

La **adición de un segundo agente frente a Gram negativos, un aminoglucósido**, se puede justificar en caso de:

- inestabilidad hemodinámica (aunque en nuestro centro se indicará el uso de meropenem en esta situación).
- cuando se demuestren unas resistencias > 20% de *P. aeruginosa* al beta-lactámico utilizado inicialmente en la población de nuestro centro.
- se demuestre una elevada incidencia de NF causadas por bacterias Gram negativas multiresistentes (BLEE y/o AMPc) en la población de nuestro centro.



TÍTOL DOCUMENT	NEUTROPÈNIA FEBRIL			DATA DOCUMENT		Maig de 2017	
<b>ESTÀNDAR</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V2	<b>PÀGINES</b>	

Es preciso recordar que el uso de **glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina)** no está indicado como terapia inicial estándar en la NF y se añadirá en casos seleccionados.

Para adecuar las recomendaciones de las guías internacionales a nuestra realidad epidemiológica, se analizaron todos los hemocultivos de pacientes oncohematológicos pediátricos positivos a **bacilos Gram negativos** (n=71) entre enero de 2013 y diciembre de 2016 (ambos incluidos).

La distribución por patología de base fue: 32 en pacientes con TPH (45%), 26 en pacientes afectos de leucemia (37%), 11 en pacientes con tumor sólido (15,5%) y 2 en pacientes con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) (2,5%).

Once pacientes en total necesitaron ingreso en UCI para soporte inotrópico (4 TPH, 6 leucemia), de los cuales murieron dos (1 TPH y 1 leucemia linfoblástica de alto riesgo). No hubo mortalidad ni necesidad de soporte inotrópico en los pacientes con tumor sólido o IDCG.

En los pacientes con TPH (n=32), *Pseudomonas aeruginosa* fue el microorganismo más frecuente (10), seguida de *Escherichia coli* (9) y *Klebsiella* spp. (8). Otros gérmenes menos frecuentes fueron *Stenotrophomonas maltophilia* (2), *Enterobacter cloacae* (2) y *Serratia marcescens* (1).

En los pacientes con leucemia (n=26), *Escherichia coli* fue la bacteria predominante (14), seguida de *Klebsiella* spp. (6). Microorganismos menos frecuentes fueron *P. aeruginosa* (3), *E. cloacae* (2) y *Serratia marcescens* (1).

En los pacientes con tumor sólido (n=11), se aislaron con frecuencias similares *E. cloacae* (4), *E. coli* (3) y *Klebsiella* spp. (3). Se aisló 1 *S. maltophilia*.

La sensibilidad de *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli* y *Klebsiella* spp. fueron las siguientes:

	<i>Pseudomonas</i> spp.	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella</i> spp.
Amikacina	12 (92%)	25 (96%)	16 (89%)
Gentamicina	10 (77%)	20 (77%)	15 (83%)
Cefepime	10 (77%)	24 (89%)	12 (67%)
Ceftazidima	12 (92%)	24 (89%)	9 (50%)
Piperacilina-tazobactam	11 (85%)	22 (85%)	6 (33%)
Meropenem	8 (62%)	25 (96%)	18 (100%)
Ciprofloxacino	11 (85%)	19 (73%)	12 (67%)

El riesgo de hiperproducción de la beta-lactamasa de tipo AmpC cromosómica en las cepas de *E. cloacae* indica el uso de un carbapenémico a partir de su identificación. Respecto al protocolo de tratamiento de NF, este hecho no supone una modificación de la pauta empírica, dada la baja incidencia de *E. cloacae* en nuestro centro así como su mecanismo de generación de resistencias.

De forma global, piperacilina-tazobactam, cefepime y ceftazidima presentan cobertura similar (67%, 77%, 77%) y amikacina mejor que gentamicina (90% y 77%).

Durante estos años se ha utilizado piperacilina-tazobactam con amikacina como terapia empírica inicial en paciente con fiebre/sepsis y meropenem en paciente con shock séptico, con una mortalidad de dos casos (3%); en un caso por *P. aeruginosa* resistente a carbapenémicos,



TÍTOL DOCUMENT	NEUTROPÈNIA FEBRIL			DATA DOCUMENT		Maig de 2017	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V2	<b>PÀGINES</b>	

aminoglucósidos y betalactámicos; y en otro caso por *E. coli* resistente a carbapenémicos y betalactámicos; siendo ambos pacientes pluripatológicos de muy alto riesgo.

A pesar de cifras de resistencia global a piperacilina-tazobactam de 23%, la adición de amikacina permite la cobertura de los microorganismos resistentes hasta el 90%; y su combinación genera buenos resultados de supervivencia en nuestros pacientes (97%).

Ceftazidima y cefepime presentan tasas algo mejores de sensibilidad (77%), pero carecen de acción anaeróbica como piperacilina-tazobactam, y pese a que pocas veces se aíslan en hemocultivo, los anaerobios deben ser considerados como posibles microorganismos etiológicos en el paciente oncohematológico con neutropenia febril en el que el principal origen de bacteriemia son las translocaciones bacterianas intestinales.

Cefepime presenta mejor cobertura de neumococo, por lo que se preferirá para cuadros infecciosos con foco respiratorio.

Amikacina sigue manteniendo mayor sensibilidad global que gentamicina (90% vs. 77%), por lo que seguirá siendo de elección en los casos que requieran adición de aminoglucósido.

En el paciente que presente **shock séptico** (definido como refractariedad a administración de volumen y necesidad de soporte inotrópico/vasopresor) se utilizará meropenem para aumentar la cobertura antibiótica.

En el caso del **paciente TPH**, el meropenem tiene menor cobertura debido a la alta incidencia de infección por *P. aeruginosa*; por lo que en el caso de presentar shock séptico se añadirá amikacina al tratamiento con meropenem.

En lo que respecta a los **cocos Gram positivos** 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* (todos resistentes a ampicilina) y 6 *E. faecalis*. Todos estos microorganismos fueron sensibles a vancomicina y a teicoplanina; y un 82% a la combinación piperacilina-tazobactam + amikacina.

La mayoría de estas sepsis se dieron en pacientes TPH (18 casos, 65%), un solo paciente requirió soporte inotrópico y no hubo mortalidad relacionada, por lo que se propone añadir vancomicina exclusivamente en los pacientes TPH en situación de shock séptico.

Por todo lo expuesto anteriormente, la pauta de antibioterapia empírica en el paciente con neutropenia febril será la siguiente:

	Fiebre/sepsis (estabilidad hemodinámica inicial o tras administración de volumen)	Shock séptico (ingreso en UCI por necesidad de soporte inotrópico/vasopresor)
Trasplantado progenitores hematopoyéticos	<b>Piperacilina-tazobactam</b> <sup>1,2,3</sup> + <b>Amikacina</b>	<b>Meropenem</b> + <b>Amikacina</b> + <b>Vancomicina</b>



TÍTOL DOCUMENT	NEUTROPÈNIA FEBRIL			DATA DOCUMENT		Maig de 2017	
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSIÓ</b>	V2	<b>PÀGINES</b>	

Leucèmia / IDCG / aplàsia medular	<b>Piperacilina-tazobactam</b> <sup>1,2,3</sup> + <b>Amikacina</b>	<b>Meropenem</b> <b>+/- Vancomicina</b> (ver siguiente tabla)
Tumor sòlido	<b>Piperacilina-tazobactam</b> <sup>1,2,3</sup> + <b>Amikacina</b>	<b>Meropenem</b> <b>+/- Vancomicina</b> (ver siguiente tabla)

<sup>1</sup>Si **foco respiratorio**, se substituirà piperacilina-tazobactam/amikacina por cefepime en monoterapia.

<sup>2</sup>Si **alergia a beta-lactámicos**, se sustituirà piperacilina-tazobactam/amikacina por ciprofloxacino/amikacina +/-metronidazol, y cefepime por levofloxacino.

<sup>3</sup>Si no se dispone de piperacilina-tazobactam, se substituirà por cefepime o por ceftazidima + vancomicina en el caso de disfunción renal o de necesidad de añadir un glucopéptido.

Se añadirà **vancomicina** en los siguientes casos:

- Shock séptico en paciente TPH.
- Hemocultivo positivo por una bacteria Gram positiva previo a la identificación definitiva de la especie y de su antibiograma.
- Infección de piel o tejidos blandos.
- Sospecha clínica de infección asociada a catéter (escalofríos o temblores durante la infusión a través del catéter o celulitis en el punto de inserción del catéter)<sup>1</sup>.
- Mucositis grave (grado IV).

<sup>1</sup>En el caso de sospecha franca de infección asociada a catéter, además del tratamiento sistémico se deberá sellar el catéter sospechoso con vancomicina y utilizar otra vía para la administración de los antibióticos.

**Si tras 48 horas de uso del glucopéptido o aminoglucósido no se ha documentado microbiológicamente ninguna infección que requiera su uso se debería retirar el fármaco para evitar el desarrollo de resistencias y la aparición de efectos secundarios relacionados con su uso.**



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	NEUTROPÈNIA FEBRIL			<b>DATA DOCUMENT</b>		Maig de 2017	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V2	<b>PÀGINES</b>	

**Es fundamental ACTIVAR EL CÓDIGO SEPSIS para favorecer una actuación médica más rápida y una priorización de los cultivos en el laboratorio de microbiología que permitirá obtener resultados de forma precoz y adecuar antes la pauta antibiótica.**

#### 4.7. Evaluación de la neutropenia febril persistente (>48 horas)

Si el paciente persiste febril y neutropénico más de 2 días, se recomienda:

- En el paciente estable: recultivar y mantener el mismo tratamiento.
- En el paciente inestable: recultivar y ampliar espectro antibacteriano (añadir vancomicina/teicoplanina o amikacina si no estaba indicada previamente).

#### 4.8. Evaluación de la neutropenia febril persistente (>96 horas)

Si el paciente persiste febril y neutropénico más de 4 días a pesar de la antibioterapia se recomienda:

- Reexaminar y realizar pruebas de imagen (TC, RM, ecografía abdominal) para evaluar aparición o empeoramiento de la infección.
- Ampliar evaluación de patógenos bacterianos, víricos, fúngicos: sedimento urinario con estudio de levaduras, PCR virales en sangre, galactomanano, fondo de ojo, ecocardiografía, cultivo/biopsia/drenaje de lesiones.
- Considerar añadir terapia antifúngica empírica:
  - Si sospecha candidiasis: caspofungina o anfotericina B (3mg/kg/día)
  - Si sospecha hongos filamentosos +/- candidiasis: anfotericina B (5mg/kg/día)
- Ampliar cobertura antibiótica si inestabilidad hemodinámica.

Respecto a la **terapia antifúngica**, se puede realizar de manera empírica o anticipada, no habiendo demostrado ninguno de ellos ser mejor en términos de mortalidad respecto al otro. El tratamiento anticipado se podrá realizar para las IFI producidas por hongos filamentosos que positivicen el **galactomanano**, especialmente *Aspergillus* spp. Su principal limitación es que en pacientes que reciben profilaxis antifúngica frente a filamentosos, su valor predictivo positivo disminuye. En caso de la detección de un resultado positivo de galactomanano, se repetirá la determinación y se realizará un estudio de imagen (TC torácico y sinusal en mayores de 2 años, craneal/RM en caso de sintomatología neurológica, ecografía abdominal y fondo de ojo)



TÍTOL DOCUMENT	NEUTROPÈNIA FEBRIL			DATA DOCUMENT		Maig de 2017	
ESTÀNDARD	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	CODI	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	VERSIÓ	V2	PÀGINES	

y se valorará el inicio de tratamiento antifúngico con voriconazol (o anfotericina B liposomal en menores de 2 años).

El uso de 1,3-beta-D-glucano, más utilizado para la detección de candidiasis invasiva en adultos, no está validado de momento para la población pediátrica ni disponible en nuestro centro.

Cuando se decida iniciar tratamiento empírico, se valorarán dos opciones:

- **Caspofungina:** equinocandina fungicida de elección frente a *Candida* spp. en el paciente pediátrico con NF. Menos activa que anfotericina B liposomal frente a *Aspergillus* spp. al ser fungistática frente a filamentosos. No atraviesa la barrera hematoencefálica ni el parénquima renal por lo que no está indicada en neonatos. En caso de insuficiencia hepática es necesario ajustar dosis o plantear el uso de micafungina
- **Anfotericina B liposomal:** polieno fungicida, es activo a 3 mg/kg/día frente a *Candida* excepto *Candida lusitanae*. A 5 mg/kg/día es activo frente a *Aspergillus* (excepto *Aspergillus terreus*). Es de elección para la aspergilosis invasiva en menores de 2 años y para la mucormicosis. No atraviesa parénquima renal pero sí que atraviesa barrera hematoencefálica, por lo que también es de elección en el neonato con NF.

En los pacientes que requieran cobertura empírica fungicida para levaduras y filamentosos el fármaco de elección será la **anfotericina B liposomal**.

No hay justificación alguna para cambiar la antibioterapia empírica en caso de estabilidad clínica solo por el mero hecho de que la fiebre persista. La duración de la antibioterapia vendrá definida por la etiología microbiológica así como el foco de la infección. En caso de que no haya filiación del origen de la fiebre, la antibioterapia se mantendrá hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea  $\geq 500$  células/mm<sup>3</sup> y el paciente esté afebril durante 24 horas. En caso de que haya una infección documentada microbiológicamente, se recomienda desescalar y utilizar el antibiótico de menor espectro posible, pero manteniendo la cobertura antipseudomónica al menos hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea  $\geq 500$  células/mm<sup>3</sup>.

En el caso del paciente de bajo riesgo estable, con buen estado general y en el que se prevea una rápida recuperación de neutrófilos, es razonable mantener conducta expectante sin cambiar el tratamiento a no ser que datos clínicos, radiográficos o microbiológicos sugieran nueva infección.

#### 4.9. Ajuste del tratamiento

Tras obtener resultados de cultivos, se ajustará la antibioterapia, teniendo siempre en cuenta que mientras el paciente presente neutropenia grave se debe mantener la cobertura antipseudomónica.



TÍTOL DOCUMENT	NEUTROPÈNIA FEBRIL			DATA DOCUMENT		Maig de 2017	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V2	<b>PÀGINES</b>	

Si tras 48 horas de uso del glucopéptido o aminoglucósido no se ha documentado microbiológicamente ninguna infección que requiera su uso se retirará el fármaco para evitar el desarrollo de resistencias y la aparición de efectos secundarios relacionados con su uso.

Si se utilizó meropenem por shock séptico, se valorará desescalar a piperacilina-tazobactam si la situación clínica del paciente mejora y no se obtienen resultados de cultivos o si el germen aislado es sensible.

En el caso de paciente afecto de tumor sólido, se puede utilizar ciprofloxacino oral para el tratamiento secuencial de sepsis clínica sin aislamiento microbiológico (82% sensibilidad global). El paciente deberá estar afebril, en buen estado general, estable hemodinámicamente y con descenso de reactantes de fase aguda hasta un rango normal.

#### 4.10. Duración del tratamiento

La duración del tratamiento se ajustará según los resultados de los cultivos, la sospecha clínico-analítica de infección bacteriana en ausencia de cultivos positivos, y la recuperación de la neutropenia. Siempre se debe mantener tratamiento antipseudomónico hasta la recuperación de la neutropenia ( $> 500 \text{ cel/mm}^3$ ).

Infección documentada		Tratamiento hasta curación completa de la infección (paciente afebril, descenso reactantes fase aguda, estable hemodinámicamente): c) Bacteriemia por BGN y por <i>S. aureus</i> : 10 días d) Bacteriemia por CGP (excepto <i>S. aureus</i> ): 7 días e) Otras infecciones: ver protocolos específicos
Infección no documentada		Si baja sospecha de infección bacteriana: suspender antibióticos.
		Si alta sospecha de infección bacteriana: completar 7-10 días.





TÍTOL DOCUMENT	NEUTROPÈNIA FEBRIL			DATA DOCUMENT		Maig de 2017	
<b>ESTÀNDAR</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSIÓ</b>	V2	<b>PÀGINES</b>	

## 5. BIBLIOGRAFIA.

1. Freifeld A, Bow E, Sepkowitz K, 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 (56-84)
2. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2012 Dec 10;30(35):4427-38.
3. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis.* 2013 Aug;57(4):e22-e121.
4. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933. Epub 2015 Dec 16.
5. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Aug 15;63(4):e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326. Epub 2016 Jun 29.
6. Fisher BT, Sung L. The Febrile Neutropenic Patient. In Cherry J, Demler-Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P. Feigin's and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7ªedición. USA: Elsevier; 2014. P.921-933
7. Koh AY, Pizzo PA. Fever and Granulocytopenia. In Long SS, Pickering LK, Prober CG. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases. 4ªedición. USA: Elsevier; 2012. P.567-572
8. Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, et al. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 29;(6):CD003038. Review.
9. Paul M, Dickstein Y, Borok S, et al. Empirical antibiotics targeting Gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 14;(1):CD003914. Review.
10. Paul M, Yahav D, Bivas A, et al. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10;(11):CD005197. Review.
11. Vidal L, Ben Dor I, Paul M, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 9;(10):CD003992. Review.
12. Cannon JP, Lee TA, Clark NM, et al. The risk of seizures among the carbapenems: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Aug;69(8):2043-55.
13. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised



TÍTOL DOCUMENT	NEUTROPÈNIA FEBRIL		DATA DOCUMENT		Maig de 2017	
<b>ESTÀNDARD</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>CODI</b>	<i>(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)</i>	<b>VERSIÓ</b>	V2	<b>PÀGINES</b>

definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008 Jun 15;46(12):1813-21.

14. Sung L, Manji A, Beyene J, et al. Fluoroquinolones in children with fever and neutropenia: a systematic review of prospective trials. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 May;31(5):431-5.

15. Ammann RA, Bodmer N, Hirt A, et al. Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2008-14.

16. Miedema KG, de Bont ES, Oude Nijhuis CS, et al. Validation of a new risk assessment model for predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 1;29(7):e182-4; author reply e185

17. Loeffen EA, Te Poele EM, Tissing WJ, et al. Very early discharge versus early discharge versus non-early discharge in children with cancer and febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 22;2:CD008382.

18. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, Carlesse F, Groll AH, Haeusler GM, Santolaya M, Steinbach WJ, Castagnola E, Davis BL, Dupuis LL, Gaur AH, Tissing WJE, Zaoutis T, Phillips R, Sung L. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol*. 2017 May 1;JCO2016717017. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7017. [Epub ahead of print]

19. Gilbert D, Chambers H, Eliopoulos. *The Sanford Guide for Antimicrobial Therapy*.

## 6. DOCUMENTS RELACIONATS.

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

TÍTOL DOCUMENT	CODI
Neutropenia febril. Recomendaciones en el manejo 2011.	<a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a>
Neutropenia febril – Actualización guías IDSA 2011.	<a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a>
Política de antiinfecciosos 2015.	<a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a>
Sepsis grave. 2016.	<a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a>
Candidemia y otras formas de candidiasis invasiva en pediatría. 2017	<a href="http://www.upiip.com">www.upiip.com</a>



<b>TÍTOL DOCUMENT</b>	NEUTROPÈNIA FEBRIL		<b>DATA DOCUMENT</b>		Maig de 2017	
<b>ESTÀNDARD</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>CODI</b>	(a codificar per Direcció Processos i Qualitat)	<b>VERSIÓ</b>	V2	<b>PÀGINES</b>

## 7. ANNEX

# La sèpsia és una emergència a pediatria

- La sèpsia és una malaltia TEMPS-DEPENDENT
- El retard d'inici del tractament augmenta el risc de mortalitat

### DETECCIÓ

Guia per a la detecció hospitalària de la sèpsia en nens

Temperatura >38° o <35.5° axil-lar compatible amb infecció + 1 o més criteris

A	ANAMNESI	Taquipnea	Taquipnea > P <sub>50</sub> per edat
B	BREATHING (Respiratori)	Taquicàrdia	Taquicàrdia > P <sub>50</sub> per edat
C	CIRCULATION (Circulatori)	Peü piquelada	Recepció-lactàcia > 2 seg.
D	DISABILITY (Dèficits)	Decaligut, irritable, rebuig de l'aliment	Alteració estat mental signes meningis
E	CLINICAL EVALUATION (Exploració)	Aparició de petequies	Nen amb mal aspecte Equimosi

INFECCIÓ SENSE CRITERIS DE SÈPSIA GREU ← SOSPITA SÈPSIA GREU VALORACIÓ MÈDICA → ACTIVACIÓ CODI

### ACTIVACIÓ

Micro guardia: 29598  
UCIP: 3139

30 Anell Liquid Pediatric	22,56	30 Poses alteracions SI emal' Reportat en temps inferior a 10 min	
30 Anell Liquid Steril	24,45	30 Despeses	Estad. prec. SIDA (M. D. I. Preu. Act)
30 Anell SIDA en aspecte medicat	24,45	30 CODI SÈPSIA PEDIÀTRICA	73,15
40 Cobrta de Drogas d'Alta	21,25		
50 Anestèsic	28,89		
50 Anestèsic d'Organ	87,09		
50 Anestèsic amb morfina (Cefalotriax per catèdre gen)			
70 Cobrta espant nouada P. Bàsic	76,68		
80 Anell Liquid Steril Inflecta Pediatrica	4,39		
800 SÈPSIA GREU	73,15		
800 SÈPSIA PEDIÀTRICA	73,15		
Preparació Factor Niac Organica	28,19		
SINCRONO OBJECTIU INGRESSO (UNIT)	26,88		

Preconfigurat Urgències: Codi sèpsia Pediatria

### ACTUACIÓ

Detecció	Control focus sèptic	Milloria de la volemia	Monitoratge Objectius	Valoreu:
Focus Organs amb disfuncions Mal aspecte Administrar oxigen	Cultius Antibiòtic < 1 h Drenatge precoc < 12 hores	En 1 hora: 20 ml/kg fluid fins a 60 ml/kg o més per assolir objectius hemodinàmics, llevat que apareguin signes de sobrecàrrega hídrica	Estad mental normal Diluents > 1 cc/kg/h Recepció-lactàcia < 2 seg. TA normal Pols perifèric i central iguals	Support inotrópic UCI pediàtrica Necessitat d'ECMO

ANTIBIÒTIC EMPÍRIC PRIMERA HORA !!

PROA NEN

Vall d'Hebron  
Barcelona Campus Hospitalari