

## Fiebre y neutropenia en el paciente oncológico (incluido TPH)

Secciones de Enfermedades Infecciosas y Hemato-oncología  
Pediátricas

Información del documento	
<b>Tipo de documento</b>	Guía clínica
<b>Nombre del documento</b>	Abordaje de la fiebre en paciente neutropénico o con trasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría
<b>Código</b>	201902PEDNEUTROPENI
<b>Versión</b>	1.1
<b>Efectivo desde</b>	Febrero 2019
<b>Fecha de revisión</b>	Febrero 2022
<b>Autores</b>	Elvira Cobo Vázquez, Sección de E. Infecciosas Pediátricas Jesús Saavedra Lozano, Sección de E. Infecciosas Pediátricas
<b>Aprobado por</b>	Sección de E. Infecciosas Pediátricas Sección de Hemato-oncología Pediátrica Servicio de Pediatría Comisión de Infecciones
<b>Documentos relacionados</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemocultivos en Urgencias Pediátricas: Indicaciones, interpretación y actitud (en proceso)</li> <li>- Despistaje infeccioso y profilaxis antimicrobiana en el paciente con trasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría (en proceso)</li> </ul>

Histórico de modificaciones		
Fecha	Cambios	Aprobado por
15/02/2019	Aprobación de versión 1.0 por Pediatría	Sección de EIP y HOP
20/06/2019	Aprobación de versión 1.0 por Comisión	Comisión de Infecciones

## Índice

---

<b>1. Objetivo</b> .....	<b>3</b>
<b>2. Introducción</b> .....	<b>3</b>
<b>3. Definiciones</b> .....	<b>3</b>
<b>4. Etiología</b> .....	<b>3</b>
<b>5. Evaluación inicial</b> .....	<b>4</b>
5.1. Anamnesis.....	4
5.2. Exploración física .....	5
5.3. Pruebas complementarias .....	5
<b>6. Estratificación del riesgo</b> .....	<b>6</b>
<b>7. Tratamiento empírico</b> .....	<b>7</b>
I. Bajo riesgo .....	7
II. Alto riesgo.....	7
<b>8. Dosis</b> .....	<b>8</b>
8.1. Principales antibióticos.....	8
8.2. Amikacina .....	8
8.3. Vancomicina o teicoplanina.....	8
<b>9. Seguimiento</b> .....	<b>9</b>
9.1. Puntos clave.....	9
9.2. Abordaje .....	9
A. Paciente de bajo riesgo.....	9
B. Paciente de alto riesgo.....	10
<b>10. Algoritmos</b> .....	<b>12</b>
10.1 Evaluación del riesgo .....	12
10.2 Abordaje de los niños con bajo riesgo de infección grave.....	13
10.3 Abordaje de los niños con alto riesgo de infección grave.....	14
10.4 Duración del tratamiento antimicrobiano en pacientes de alto riesgo de infección grave.....	15
<b>11. Anexos</b> .....	<b>16</b>
<b>12. Bibliografía</b> .....	<b>17</b>

## 1. Objetivo

---

El **objetivo** de este protocolo es establecer el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes pediátricos oncológicos con fiebre y neutropenia atendidos en el Servicio de Pediatría del Hospital Gregorio Marañón.

## 2. Introducción

---

La **neutropenia febril** (NF) es una complicación frecuente en los niños con tratamiento quimioterápico (QT) y siempre supone una emergencia en oncología. Más de la mitad de los casos van a deberse a una infección, evidente u oculta.

Las infecciones durante estos episodios son la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes. Los síntomas y signos clínicos pueden estar inicialmente ausentes debido a la falta de respuesta inflamatoria por la ausencia de leucocitos, por lo que una historia clínica detallada y una exploración física cuidadosa, metódica y completa son importantes para intentar localizar el origen de la fiebre.

Los pacientes neutropénicos pueden tener infecciones graves (IG) y con compromiso vital en ausencia de fiebre. Por ello, si un paciente de estas características desarrolla signos o síntomas clínicos sugerentes de presentar una infección, deben ser tratados de la misma forma que aquellos pacientes que tienen neutropenia y fiebre.

## 3. Definiciones

---

- Fiebre: T<sup>a</sup> central aislada de  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ,  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  durante más de 1 hora o dos determinaciones  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  en un periodo de 12 horas. En otras situaciones (por ejemplo, temperatura mantenida o en varias ocasiones entre  $37,5-37,9^{\circ}\text{C}$ ) habría que individualizar el abordaje según riesgo y situación clínica. Hay que tener en cuenta la posibilidad de IG en estos niños sin el desarrollo de fiebre.
- Neutropenia: cifra de neutrófilos totales (NT)  $< 500/\text{mm}^3$ , o  $< 1000/\text{mm}^3$  que se espera que desciendan a  $< 500/\text{mm}^3$  en las siguientes 48 horas (normalmente tras QT los últimos 10 días).
- Neutropenia grave: NT  $< 500/\text{mm}^3$
- Neutropenia profunda: NT  $< 100/\text{mm}^3$
- Indicadores de recuperación medular: aumento de plaquetas, monocitos, precursores mieloides inmaduros (aumento LUC) y fracción de reticulocitos. Número absoluto de fagocitos= nº absoluto de neutrófilos (NT) + nº absoluto de monocitos (MT).

## 4. Etiología

---

De manera global, se documentan microbiológicamente el 10-40% de los casos de FN, clínicamente el 20-30% y el resto se catalogan como fiebre de origen desconocido. La bacteriemia es la forma más frecuente de infección documentada. El aislamiento microbiológico en los episodios de alto riesgo es mayor (en torno al 50%) que en los episodios de bajo riesgo (1-2%). Ver estratificación del riesgo en la Sección 5.

Hasta en el 90% de los patógenos responsables son bacterias de la flora endógena del paciente. Los microorganismos Gram positivos son los más frecuentes, y dentro de éstos, especialmente *Staphylococcus* coagulasa-negativo, aunque *S. aureus* produce cuadros clínicos de mucha mayor gravedad. Posteriormente, siguen en frecuencia las bacterias Gram negativas, destacando *E. coli*.

*Candida* sigue siendo el hongo más frecuentemente aislado, sobre todo tras neutropenias prolongadas en tratamiento con antibióticos de amplio espectro. Los virus más frecuentes son virus del grupo herpes. En época epidémica es importante, también, el papel que pueden presentar los virus respiratorios.

	Bacterias	Virus	Hongos
Frecuentes	<i>S. coagulasa-negativo.</i> <i>S. aureus.</i> <i>Strep. grupo viridans,</i> <i>E. coli, Enterobacter. Klebsiella.</i> <i>Serratia. Pseudomonas aeruginosa</i>	VHS VHH-6 CMV	<i>Candida</i>
Menos frecuentes	Otras enterobacterias <i>Enterococcus</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Clostridium</i>	Virus respiratorios. VVZ VEB	<i>Aspergillus</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Fusarium</i> <i>Zygomycetos</i>
Raros	<i>Bacteroides, Bacillus, Acinetobacter,</i> <i>Stenotrop. maltophila, Burkholderia cepacia.</i>	Adenovirus Parvovirus B19	<i>Trichosporon</i> <i>Scedosporium</i> <i>Alternaria</i> <i>Malassezia furfur</i>

**Tabla 1.** Etiología microbiológica más frecuente de los episodios de neutropenia febril. Adaptado de: Suárez MC, Saavedra J. Manual de Infectología Avanzada.

## 5. Evaluación inicial

### 5.1. Anamnesis

Las siguientes situaciones son importantes para determinar el riesgo de IG en niños con FN:

- **Tipo de enfermedad:** posibilidad de infección más grave en leucemia mieloide aguda (LMA) que leucemia linfoblástica aguda (LLA) o en enfermedades hematológicas que de órganos sólidos.
- Control de la enfermedad de base; recaída.
- Fase actual del tratamiento: **mayor riesgo en fase de inducción** o en TPH (trasplante de progenitores hematopoyéticos), especialmente alogénico (en fase precoz o en enfermedad de injerto contra receptor-EICR)
- Tiempo transcurrido desde el último ciclo (mayor riesgo cuanto menor tiempo).
- Fármacos recibidos (Ej. ARA-c a altas dosis (>500 mg/m<sup>2</sup>), mayor riesgo de infección por *Streptococcus* del grupo viridans). Se indicará en la historia clínica.
- Adecuación de las profilaxis recibidas.
- Infecciones previas documentadas (microorganismo, resistencias, etc).
- Colonizaciones previas por microorganismos resistentes (especialmente últimos 3 meses).
- Dispositivos del paciente (catéter venoso central, derivación ventrículo-peritoneal, etc).
- **Manipulación reciente del CVC.**
- Sintomatología asociada (importante la localización del dolor).
- Comorbilidades: diabetes, cirugía reciente, tratamiento de base con corticoides a altas dosis, esplenectomía...
- Otras causas de fiebre (administración de productos sanguíneos en horas previas (6 horas), lisis tumoral, mucositis, fármacos como, por ej., ARA-c).

## 5.2. Exploración física

- Constantes vitales (hipotensión, taquicardia, taquipnea, hipoxemia...).
- Signos de hipoperfusión tisular (acidosis, oliguria, desorientación...).
- Piel (**zona de inserción CVC**, zona aspiración MO, periungueal, foliculitis, abscesos...).
- Orofaringe: **mucositis**, lesiones en encías.
- Senos paranasales.
- Auscultación cardiorrespiratoria.
- Abdomen (distensión, masas, visceromegalias, dolor localizado...).
- Región perianal. Evitar tacto rectal.

## 5.3. Pruebas complementarias

### a) Evaluación inicial

- Hemograma.
- Bioquímica con función renal y hepática (transaminasas, albúmina, bilirrubina), ionograma. Lactato, según se considere.
- PCR y PCT.
- Valorar coagulación en algunas situaciones.
- Hemocultivo central (todas las luces), hemocultivos diferenciales (central y periférico, con mismo volumen y sembrados al mismo tiempo). Importante avisar al microbiólogo de guardia: **busca 846103**. Si se aísla una bacteria 2 horas antes en el HC central que en el periférico, se consideraría que el origen de la bacteriemia es la vía central (VC). En caso de precisar controles posteriores (por ejemplo, por persistencia de la fiebre), se podrían realizar hemocultivos sólo de VC. Tener en cuenta la importancia de una extracción de volumen adecuado (al menos: lactante 1-2 ml; niño 2-4 ml; adolescente 5-10 ml, por cada vía).
- Sedimento y urocultivo\* (<5 años, micción espontánea; no sondaje). Evitar sondajes. En ≥ 5 años, si clínica miccional. No retrasar el inicio de la antibioterapia.
- Radiografía tórax\*: si clínica respiratoria o exploración compatible con infección respiratoria.
- PCR de virus respiratorios en muestra nasofaríngea en época epidémica: contactar con el Laboratorio de Virología en el 478456 antes de enviar la muestra a Microbiología.

**Es muy importante la obtención rápida de los cultivos para no demorar el inicio de la antibioterapia.**

### b) Opcional, según orientación clínica (anexo 1)

- Ecografía abdominal, TAC craneal/senos, punción lumbar\*, cultivo/biopsia de lesiones cutáneas, BAL, coprocultivo, **toxina de C. difficile**, etc.
- Si persiste fiebre, se repetirán hemocultivos diarios de VC en los siguientes dos días y posteriormente cada 24-48 horas, no siendo necesaria, en general, la extracción de HC periférico, salvo que se produzcan cambios en la clínica o antes de realizar cambios en el tratamiento antibiótico.

\*Recordar que la neumonía a veces no cursa con el infiltrado típico (incluso sin infiltrado), la infección de orina puede cursar sin piuria y la meningitis puede no presentar un LCR purulento.

## 6. Estratificación del riesgo

En los últimos años se ha observado que los pacientes con NF son un grupo heterogéneo con distinto riesgo de desarrollar IG. Múltiples estudios han intentado elaborar unos criterios/escalas de gravedad con el objetivo de identificar a aquellos pacientes con un riesgo muy bajo de IG que podrían beneficiarse de una menor duración del tratamiento, evitando ingresos hospitalarios prolongados e, incluso, iniciando precozmente un tratamiento vía oral de manera ambulatoria, mejorando así la calidad de vida de estos niños.

Hasta la fecha, no existe una escala de gravedad aceptada universalmente, siendo muy importante adaptarlos a nuestra realidad y revisarlos periódicamente. Algunos puntos a tener en cuenta en la que coinciden múltiples expertos son:

- a) Alto Riesgo (tabla 2).** Los principales factores de riesgo serían:
- Paciente ingresado en el momento de inicio de la fiebre.
  - Neutropenia grave y prolongada (<100-500 NT/mm<sup>3</sup> y >7-10 días).
  - Comorbilidades asociadas.

PACIENTE	ENFERMEDAD	LABORATORIO
<p><b>Paciente ingresado al inicio de la fiebre</b></p> <p><b>Comorbilidad<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inestabilidad hemodinámica</li> <li>- Mucositis grave (III-IV)</li> <li>- Alteración nivel conciencia</li> <li>- Hipoxemia o dificultad respiratoria, nuevo infiltrado pulmonar o EPC</li> <li>- Sospecha infección CVC o pericatéter</li> </ul> <p><b>Motivo social:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 1 hora del centro hospitalario</li> <li>- Dificultad para cumplir el tratamiento y observación en domicilio.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Neoplasias de alto riesgo:</b> LMA, LLA de alto riesgo, linfoma Burkitt, SMD, neuroblastoma estadio IV</li> <li>- TPH alogénico (primer año o mientras IS)</li> <li>- TPH auto (especialmente primeros 30 días o inmunidad no recuperada)</li> <li>- <b>Enfermedad de base no controlada o en recaída</b></li> <li>- <b>Quimioterapia:</b> alemtzumab, ARA-c altas dosis, análogos de purinas (mercaptopurina, fludarabina)</li> <li>- <b>EICR</b> agudo o crónico</li> <li>- Antibioterapia últimos 7 días (excepto TMP-SMX)</li> <li>- IFI últimos 6 meses</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Neutropenia grave y prolongada</b> (&lt; 500/mm<sup>3</sup>; &gt; 7-10 días)</li> <li>- Monocitos totales &lt; 100/mm<sup>3</sup></li> <li>- Insuficiencia renal (CICr &lt; 30) o afectación/insuficiencia hepática (transaminasas X 5)</li> <li>- <b>Parámetros inflamatorios elevados:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PCR ≥ 9 mg/dl</li> <li>- PCT ≥ 2 ng/ml</li> </ul> </li> </ul>

**Tabla 2.** Factores de alto riesgo de infección grave

<sup>1</sup>La existencia de cualquier parámetro descrito en la tabla convierte el episodio de fiebre en alto riesgo. <sup>2</sup>Podrían existir otras razones clínicas como vómitos o escalofríos con el pico febril. Igualmente, el diagnóstico de un síndrome clínico considerado potencialmente grave (ITU, neumonía, celulitis), podría valorarse como de alto riesgo.

EPC: enfermedad pulmonar crónica. CVC: catéter venoso central. EICR: enfermedad injerto contra receptor. IFI: infección fúngica invasiva. IS: inmunosupresión. LLA: leucemia linfoblástica aguda. LMA: leucemia mieloide aguda. SMD: síndrome mielodisplásico. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

- b) Bajo riesgo:** pacientes con quimioterapia no **mieloablativa que no presenten ningún factor de alto riesgo** (Tabla 2). Además, no deben presentar ≥ 2 de los siguientes:
- Edad < 1 año.

- Menos de 7-10 días de última quimioterapia (el mantenimiento no se considera alto riesgo).
- Plaquetas < 50.000/mm<sup>3</sup> al ingreso.
- Hemoglobina < 7 gr/dl al ingreso.
- Neutrófilos < 100/mm<sup>3</sup> al alta.
- Monocitos < 100/mm<sup>3</sup> al alta.
- Mucositis moderada (II-III; dificultad de ingesta o sólo ingesta de líquidos).
- Temperatura al diagnóstico ≥ 39,7°.

## 7. Tratamiento empírico

---

### I. Bajo riesgo

En estos pacientes **se puede considerar el tratamiento ambulatorio** debido al bajo riesgo de desarrollar complicaciones, teniendo en cuenta las circunstancias personales y sociales, y dejando indicado la vuelta al hospital si surge algún nuevo problema.

- **Criterios de inclusión:** bajo riesgo, teléfono, acceso fácil al Servicio de Urgencias, distancia de máximo 1 hora desde el domicilio a un centro hospitalario.
- **Criterios de exclusión:** ver tabla 2 de criterios de alto riesgo.

Si el paciente es candidato al tratamiento ambulatorio, primero deberá permanecer en el hospital un **periodo de evaluación de 24 horas**, donde se realizará una **exploración exhaustiva, analítica, revisión de la situación del paciente y del entorno, valoración del antibiótico oral** (administrando las primeras dosis para objetivar una adecuada tolerancia y respuesta). Alta si: hemodinámicamente estable, no signos de sepsis, mejoría clínica y descenso térmico adecuado.

#### I.A. Tratamiento

**Ciprofloxacino** (20-30 mg/Kg/día, cada 12 horas) + **amoxicilina-clavulánico** (80-90 mg/Kg/día, cada 8 horas) vía oral (ciprofloxacino + clindamicina -20-30 mg/kg/día, c/8 horas- en alérgicos a penicilina). **El tratamiento debería mantenerse, al menos, hasta > 72 horas de hemocultivo negativo y > 24 horas sin fiebre.**

#### I.B. Seguimiento

- **Diario hasta desaparición de la fiebre. Presencial a las 24 horas del alta (consulta u hospital de día de HOI) y telefónico a las 48 y 72 horas** (CONSULTA HOI).
- Posteriormente, si buena evolución, se podría continuar con seguimiento telefónico.
- **Acudir al hospital si:** fiebre persistente/recurrente ≥ 4 días, efectos adversos, cultivos positivos, no tolerancia de la medicación o nueva sintomatología.

### II. Alto riesgo

Estos pacientes requieren **ingreso hospitalario**, antibioterapia IV, monitorización, control clínico y analítico cada 24-48 horas. **El antibiótico debería iniciarse lo antes posible (mejor < 1 hora tras la llegada al hospital).**

- **Monoterapia:** β-lactámico anti-*Pseudomonas*, siendo **piperacilina-tazobactam** la primera elección; otros: **cepefima** o **meropenem**.
- Añadir **aminoglucósido** o **glucopéptido** en situaciones especiales (ver después).
- **Antibioterapia IV precoz** (preferiblemente en el servicio de recepción del paciente):
- < 60 minutos: disminuye los ingresos en UCIP.

**¿Piperacilina-tazobactam, cepefima o meropenem?** Varios estudios han demostrado que estos antibióticos son iguales de eficaces y seguros en el tratamiento de estos pacientes. El **uso excesivo de**

**meropenem** (antibiótico de mayor espectro) puede **aumentar las bacterias resistentes**, como las enterobacterias productoras de carbapenemasas, por lo que la mayoría de las guías recomiendan restringir su uso para prevenir el aumento de bacterias multirresistentes.

Los **principales factores a tener en cuenta** a la hora de elegir el antibiótico inicial son el riesgo de infección fúngica invasiva (IFI) y la **historia de infección o colonización previas del paciente** por microorganismos resistentes (especialmente, los 3 meses previos al episodio; ver Tabla 3).

PIPERACILINA-TAZOBACTAM*	CEFEPIMA	MEROPENEM
Paciente estable No colonizado por bacterias resistentes No infecciones previas por bacterias resistentes.	Pacientes de <b>alto riesgo de IFI**</b> , <u>estables al ingreso</u> . No colonizados ni con historia previa de infecciones por bacterias resistentes.	Paciente con <b>aspecto de enfermedad grave</b> (ej. shock séptico, mala perfusión, inestabilidad hemodinámica, etc)  O <b>Colonización o infección previa</b> por: enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro ampliado o Gram-negativos resistentes

**Tabla 3. Tratamiento empírico orientativo.**

\*Piperacilina-tazobactam es el antibiótico de elección en la mayoría de los pacientes, exceptuando alto riesgo de IFI (interferencia con galactomanano), paciente grave/inestable o aislamiento previo de bacterias multirresistentes.

\*\*Especialmente: LMA, LLA de alto riesgo, linfoma Burkitt, SMD, neuroblastoma estadio IV, TPH alogénico (primer año o mientras inmunosupresión) y TPH auto (especialmente primeros 30 días).

IFI: infección fúngica invasiva. LMA: leucemia mieloide aguda. LLA: leucemia linfoblástica aguda. SMD: síndrome mielodisplásico. TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

## 8. Dosis

### 8.1. Principales antibióticos

- **Piperacilina-tazobactam:** 320 mg/Kg/día, cada 6 horas.
- **Cefepima:** 150 mg/Kg/día, cada 8 horas.
- **Meropenem:** 60 mg/Kg/día, cada 8 horas (120 mg/Kg/día si sospecha de meningitis, de infección por *Pseudomonas aeruginosa* o bacterias productoras de carbapenemasas).

### 8.2. Amikacina

Se asociará inicialmente de forma empírica si:

- Paciente clínicamente grave/inestable.
- Historia previa de infección/colonización por microorganismo resistente (BLEE, carbapenemasa, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, etc).
- Valorar en caso de administración reciente de carbapenemes

**Dosis de amikacina:** 15-20 mg/Kg cada 24 horas. Precisa niveles de fármaco (especialmente valle) si tratamiento > 72 horas. Pico 40-60 mcg/ml; valle < 1 mcg/ml.

### 8.3. Vancomicina o teicoplanina

Se asociará inicialmente de forma empírica si:



- Paciente clínicamente grave/inestable, con sospecha de shock séptico o sepsis grave. Considerar en caso de neumonía (linezolid podría ser superior).
- Alta incidencia de SARM (no es nuestra situación en la actualidad).
- Colonización o infección previa por *Streptococcus* resistente o SARM.
- Hemocultivo: gram positivo, hasta identificación.
- Mucositis grave (grados III-IV) o quimioterapia que pueda inducirla (altas dosis de ARA-C o fludarabina). Debería quedar reflejado en la historia.
- Signos de infección de catéter o fiebre tras manipulación de éste.
- Signos de infección localizada en piel o tejidos blandos.

**Dosis:**

- **Vancomicina:** 45-60 mg/Kg/día, cada 6-8 horas.
- **Teicoplanina:** 10 mg/Kg/dosis cada 12 horas (3 dosis) y luego cada 24 horas. Valorar dosis altas (12 mg/Kg) en infecciones graves.

## 9. Seguimiento

---

### 9.1. Puntos clave

- No modificar el tratamiento antibiótico empírico sólo por persistencia de la fiebre si el paciente está estable.
- Retirar doble cobertura de gram negativo y/o glucopéptido (si se iniciaron) a las 48 horas, si no hay indicación específica microbiológica para continuar.
- Si persiste fiebre y/o aparecen cambios clínicos/análíticos que sugieran progresión de la infección (inestabilidad hemodinámica, aumento significativo de parámetros inflamatorios/infecciosos...): escalar y ampliar la cobertura para gram negativos y gram positivos resistentes. Considerar cubrir anaerobios en caso de utilización de cefepima. Considerar cobertura para *C. difficile* hasta que se pueda descartar. Extraer hemocultivos diferenciales antes de añadir o ampliar la antibioterapia.
- Las infecciones claramente documentadas clínica y/o microbiológicamente deben tratarse con antibióticos apropiados al foco y/o microorganismo causal, valorando desescalar si la evolución clínica es favorable, tras 48-72 horas sin otro aislamiento adicional.
- Debe considerarse el **uso de antifúngicos empíricos** si la fiebre se mantiene tras 4-7 días de tratamiento antibiótico, valorando el riesgo individual de infección fúngica invasiva. En caso de neutropenia febril de bajo riesgo, se podría mantener antibioterapia empírica sin añadir un antifúngico.

**Factores de riesgo más significativos de infección fúngica invasiva (IFI):** LMA, LAL de alto riesgo, recaída de LAL, altas dosis de corticoides, TPH-alogénico, y en aquellos pacientes en los que se espera neutropenia prolongada (> 10 días).

### 9.2. Abordaje

Por lo tanto, según las recomendaciones, nuestra actitud durante la evolución del proceso, será:

#### A. Paciente de bajo riesgo

- Considerar retirar tratamiento antimicrobiano a las 72 horas si HC negativos y afebril  $\geq 24$  horas, sin tener en cuenta el estado de recuperación medular.

- Si persiste febril a las  $\geq 96$  horas: valoración individualizada del riesgo de IFI, no estando indicado el tratamiento antifúngico de rutina. En caso de deterioro clínico o analítico, se evaluarían como pacientes de alto riesgo.

## B. Paciente de alto riesgo

Dependerá de la situación en la que se encuentre el paciente:

### B.1. Paciente inestable inicialmente (sepsis, shock...), con buena evolución clínica:

No desescalar. Mantener el mismo tratamiento.

### B.2. Paciente inicialmente estable, que sufre deterioro clínico o paciente con inestabilidad mantenida (48 horas):

- Reevaluación clínica y analítica.
- Ampliar cobertura frente a gram negativos resistentes y gram positivos resistentes. Considerar anaerobios.
- Valorar el riesgo de IFI: ampliar estudio (nuevos hemocultivos, hifas en orina, galactomanano, Beta-D-glucano) y considerar iniciar tratamiento antifúngico empírico (normalmente anfotericina B; equinocandina si no utilizada en profilaxis).
- Considerar TC pulmonar.

### B.3. Si el paciente estaba estable al inicio y continúa estable:

#### a) Si está afebril

- Cultivos (+): adecuar el tratamiento al resultado del cultivo tras 48-72 horas de tratamiento de amplio espectro.
- Cultivos (-): reevaluación clínica minuciosa del paciente y realizar una nueva valoración de pruebas complementarias. Mantener antibiótico hasta 72 horas de HCs negativos, 24 horas afebril e inicio de la recuperación medular (por ejemplo, > 100 NT y > 100 monocitos, junto con otros criterios de evaluación).
- Retirar amikacina/vancomicina, si se iniciaron y no hay datos microbiológicos que apoyen su continuación.
- Si el tratamiento inicial se hizo con meropenem y no hay evidencia de microorganismo resistente, **se puede valorar desescalar a piperacilina-tazobactam o cefepima.**

#### Duración del tratamiento:

- **Infección documentada**: independientemente del abordaje inicial, el paciente debe tratarse de acuerdo con el organismo y el síndrome clínico identificado (**asumiendo que es el probable patógeno, disminuyendo el espectro antibiótico y ajustándolo según sensibilidad y CMI**). Conviene ser cautos en el caso de SCN o SGV dada la posibilidad de colonización/contaminación. La duración **dependerá de la infección documentada**. En líneas generales, se espera a la recuperación de neutropenia, pero si el paciente ha estado estable, la infección está controlada y ha completado, al menos, **7 días de tratamiento (según síndrome clínico)**, se podría suspender, aunque persistiese la neutropenia, reiniciando las profilaxis previas.
- **Fiebre sin foco**, afebril > 48 horas, > 72 horas de antibioterapia IV e inicio de la recuperación medular: valorar suspender antibioterapia. Incluso si la

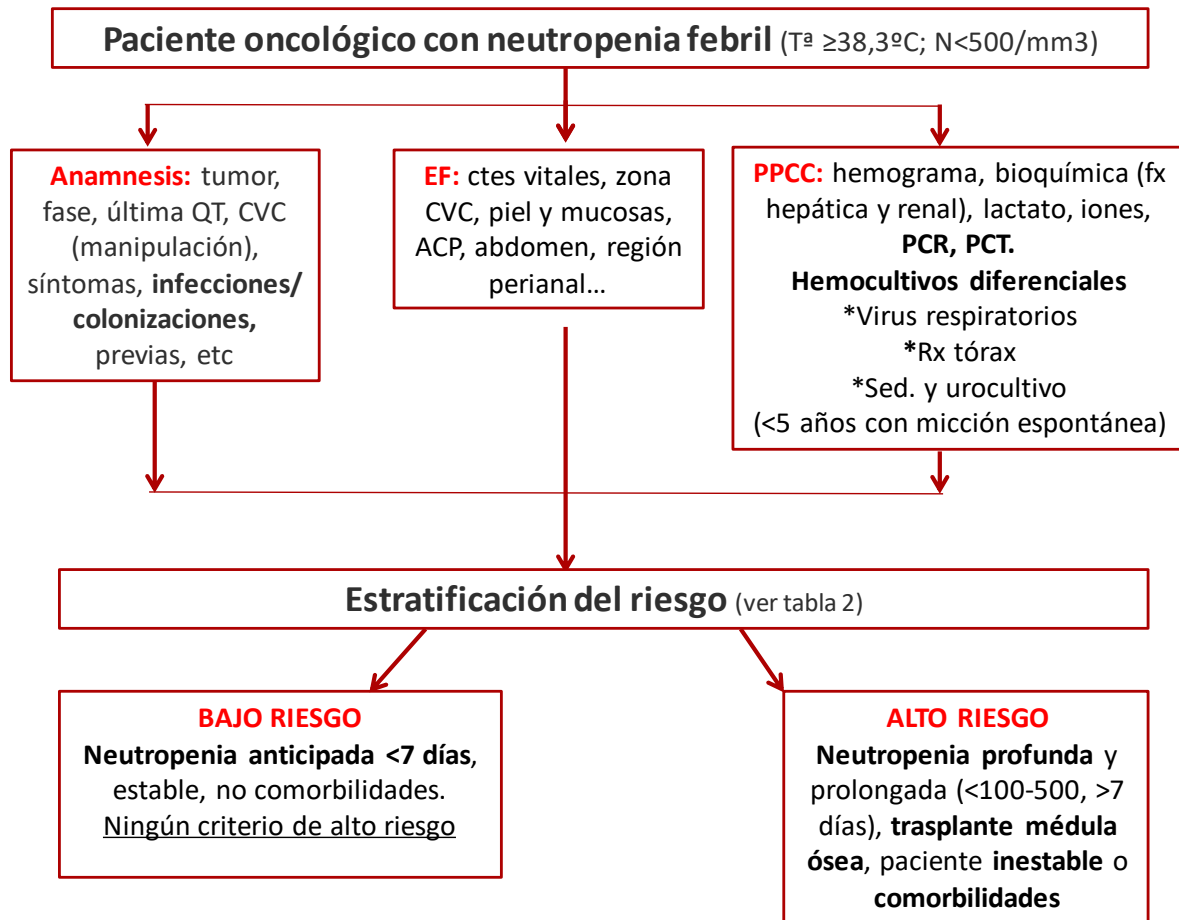
neutropenia no se ha resuelto, si el paciente ha estado hemodinámicamente estable desde el principio y sin criterios clínicos/analíticos de gravedad, podría considerarse suspender el antibiótico tras 5-7 días, manteniéndose en observación durante 24-48 horas. Reiniciar profilaxis.

**b) Si está febril  $\geq$  96 horas:**

- Reevaluación clínica y analítica.
- Si está estable, no precisa modificar el tratamiento antibiótico.
- **Valorar el riesgo de IFI:** LMA, recaída de LAL, altas dosis de corticoides, TPH y cuando se espere una neutropenia prolongada ( $>$  10 días).
- **Si cumple criterios de riesgo para IFI, iniciar tratamiento empírico antifúngico con anfotericina B liposomal o caspofungina. Evitar la clase de antifúngicos con los que hubiera estado previamente en profilaxis.**
- Antes del tratamiento antifúngico repetir HC (mejor diferenciales), beta-D-glucano, buscar hifas en orina y realizar biopsia de lesiones sugerentes de infección.
- Ampliar estudio: TC pulmonar (especialmente si  $>$  7 días de fiebre o clínica compatible). TC de senos en  $>$  2 años sólo si presentan clínica asociada. **Estudio de imagen abdominal** (preferiblemente ecografía), incluso en ausencia de síntomas.
- **No realizar galactomanano sérico de rutina. Valorar su realización 2 veces/semana en situaciones de alto riesgo con fiebre y neutropenia prolongada** (por ejemplo, al partir del 4º día de fiebre, cuando vayamos a considerar tratamiento antifúngico empírico). Valorar galactomanano en lavado broncoalveolar o LCR.
- Suspender el tratamiento antifúngico en ausencia de infección fúngica, siempre que el **paciente permanezca estable, los hemocultivos sean negativos, lleve afebril  $\geq$ 48 h y con evidencia de inicio de recuperación medular (ANC  $\geq$ 200-500/uL).**

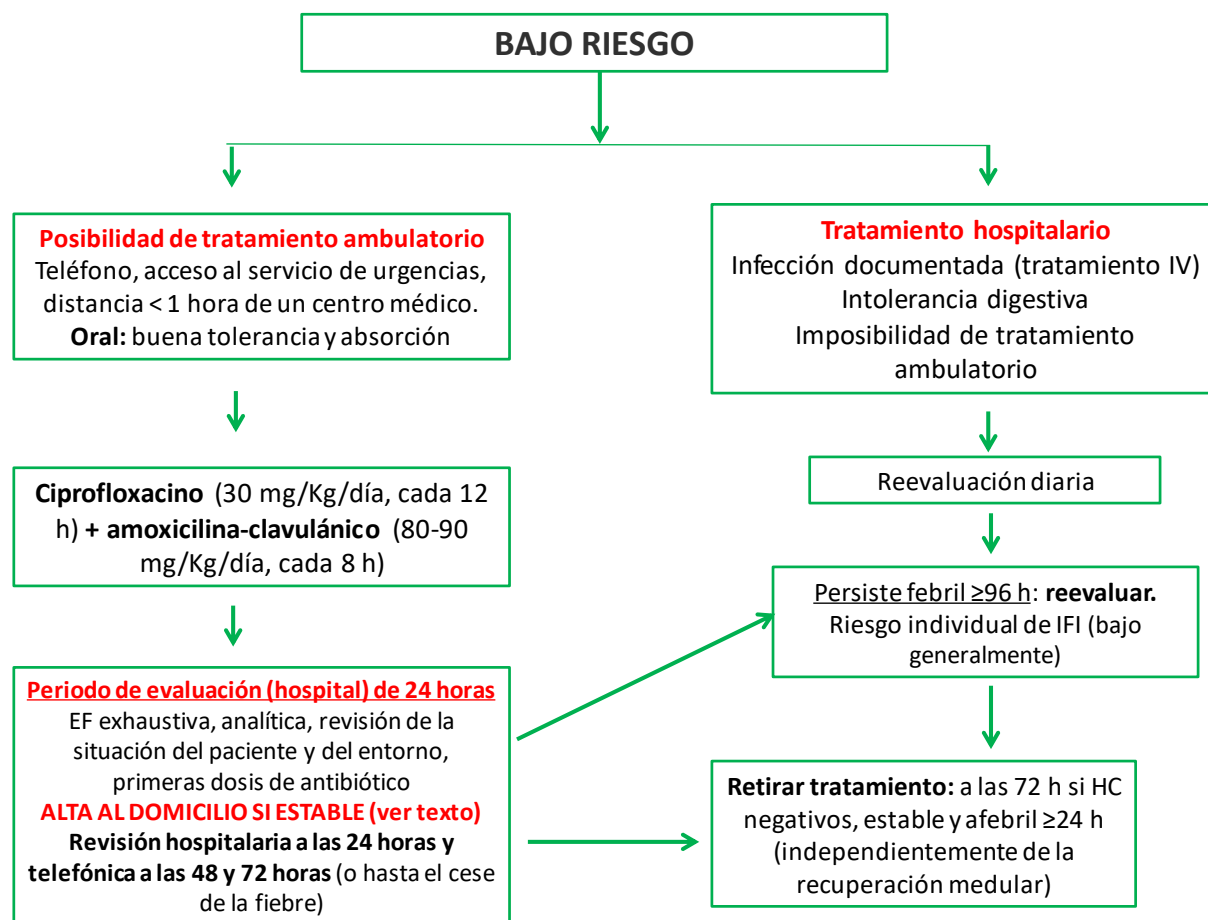
## 10. Algoritmos

### 10.1 Evaluación del riesgo

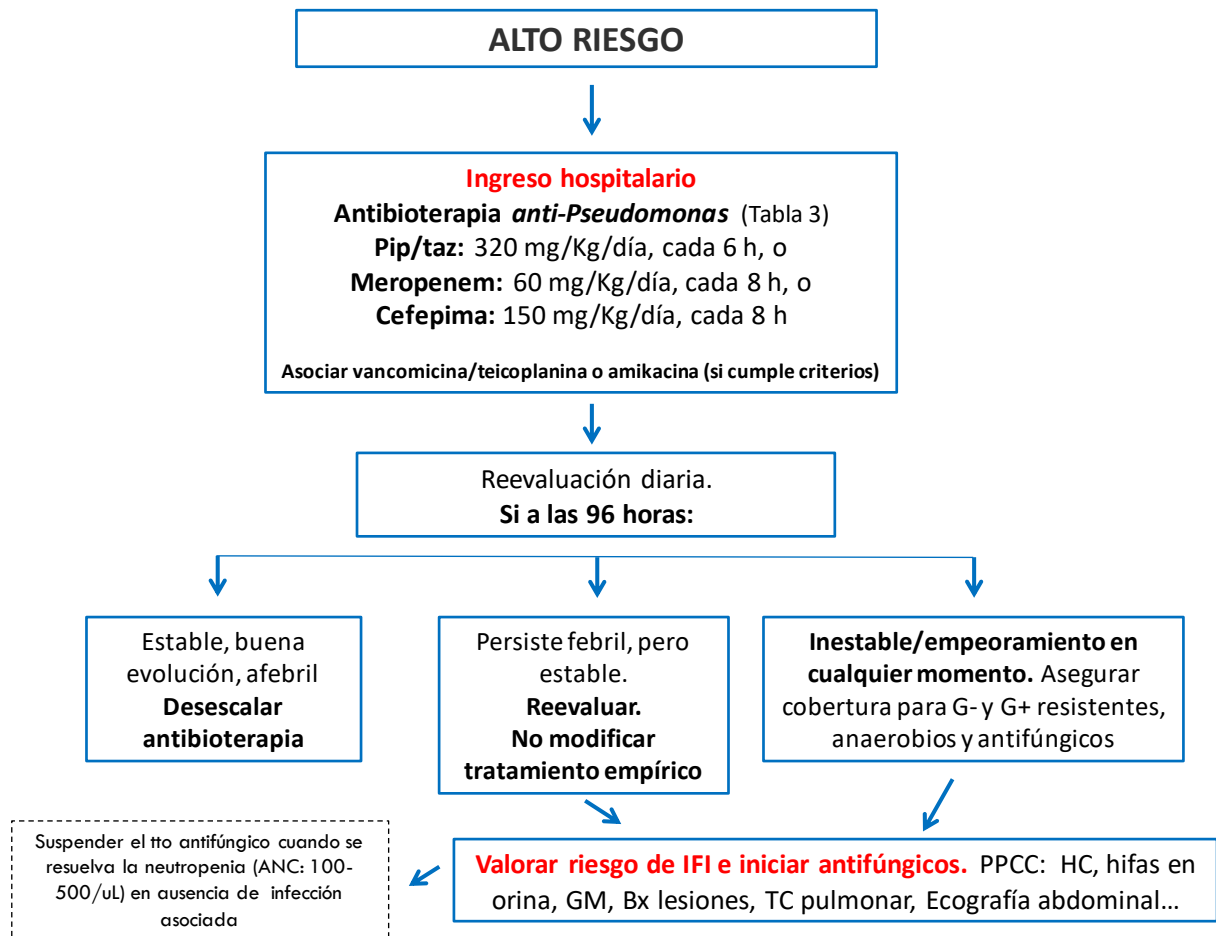


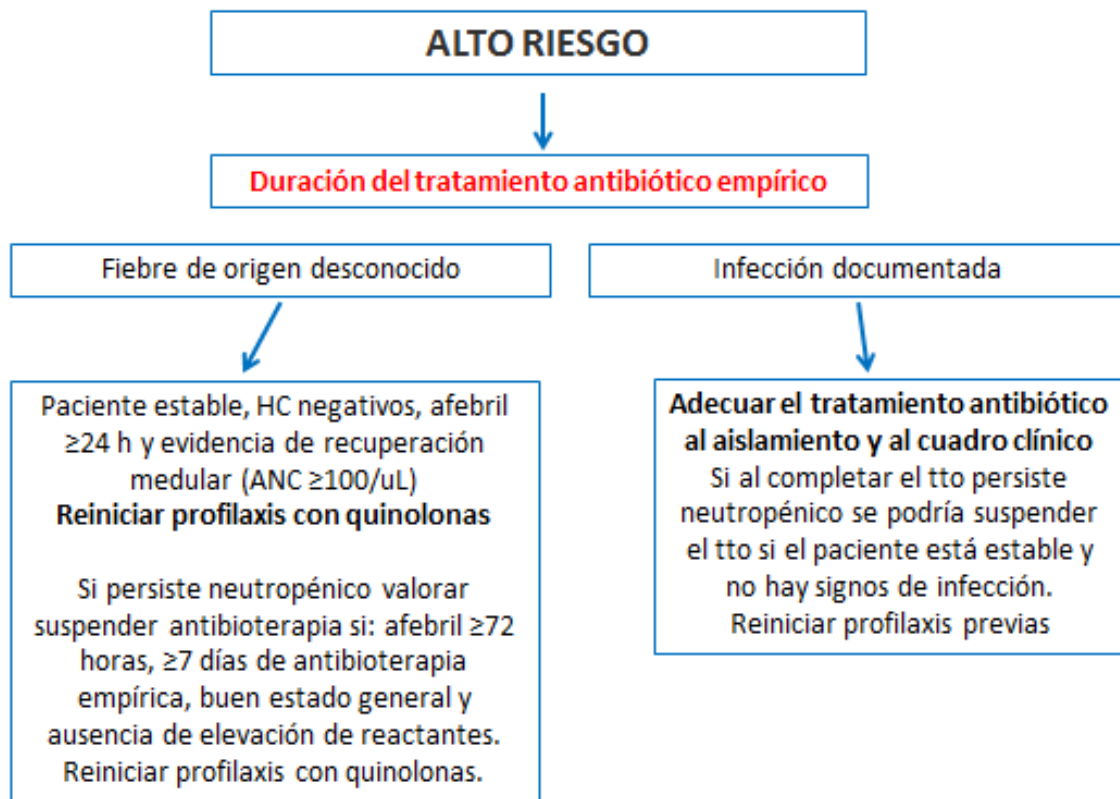
\*Considerar en ciertas circunstancias.

### 10.2 Abordaje de los niños con bajo riesgo de infección grave



### 10.3 Abordaje de los niños con alto riesgo de infección grave



**10.4 Duración del tratamiento antimicrobiano en pacientes de alto riesgo de infección grave**

## 11. Anexos

Localización	Sintomatología	Actuación
<b>Mucosa oral</b>	Úlceras Vesículas Exudado	Cultivo de bacterias, virus (IF o PCR VHS), hongos ± biopsia (cultivo y PCR) Cultivo/IF/PCR para VHS/VVZ Cultivo de hongos
<b>Esófago</b>	Dolor retroesternal, disfagia, odinofagia.	Cultivo de lesiones orales Valorar tratamiento VHS, <i>Candida</i> Endoscopia ± biopsia si no respuesta y neutropenia
<b>Sinusitis</b>	Dolor senos, úlceras nasales, celulitis periorbitaria.	TC/RM Cultivo/biopsia si es posible
<b>Dolor abdominal</b>	Tiflitis*, pancreatitis, colangitis	Ecografía, TC abdomen *Valorar la posibilidad de que sea 2ª a fármacos (micofenolato, especialmente)
<b>Diarrea</b>		Detección/cultivo virus, bacterias, <i>Clostridium</i> ± parásitos
<b>Celulitis</b>		Aspirado y/o biopsia para cultivo
<b>SNC</b>		TC y/o RM Punción lumbar (si es posible) Ag <i>Cryptococcus</i> en suero y/o LCR PCR virus (enterovirus, CMV, VVZ, VHS, <i>Toxoplasma</i> ). BAAR (tuberculosis)
<b>Infiltrados pulmonares</b>	Pacientes de <b>bajo riesgo</b>  Pacientes de <b>alto riesgo</b>	Hemocultivo, cultivo esputo, IF/PCR virus, cultivo viral, <i>Pneumocystis</i> , <i>Aspergillus</i> . Valorar: Ag <i>Legionella</i> orina, BAL si infiltrado difuso o falta de respuesta TC tórax. Galactomanano. Considerar BAL (especialmente si falta de respuesta al tratamiento empírico): PCR <i>Aspergillus</i> , <i>Pneumocystis</i> , galactomanano, cultivo hongos, bacterias y virus, BAAR y cultivo tuberculosis Cultivos especiales ( <i>Nocardia</i> ), PCR universal

**Tabla 4. Orientación de pruebas diagnósticas según signos y síntomas clínicos.** Adaptado de: Suárez MC, Saavedra J. Manual de Infectología Avanzada, 2014. SEIP

Ag: antígeno. BAL: lavado bronquioalveolar. CMV: citomegalovirus. GM: galactomanano. IF: inmunofluorescencia. LCR: líquido cefalorraquídeo. PCR: reacción de la polimerasa en cadena. RM: resonancia magnética. TC: tomografía computarizada. VHS: virus herpes simple. VVZ: virus varicela zóster.



## 12. Bibliografía

---

- N Alexander SW, Wade KC, Hibberd PL, Parsons, SK. Evaluation of risk prediction criteria for episodes of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24: 38-42.
- Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013 Dec;98:1826-35
- Barton CD, Waugh LK, Nielsen MJ, Paulus S. Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *J Infect*. 2015 Jun;71 Suppl 1:S27-35.
- Demirkaya M, Tugcu D, Akcay A, Aydogan G, Akıcı F, Salcioglu Z et al. Adrenomedullin--A New Marker in Febrile Neutropenia: Comparison With CRP and Procalcitonin. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;32:482-9.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Apro M et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016 Sep;27 (suppl 5):v111-v118
- Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B et al. 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;30:4427-38.
- Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol*. 2017 Jun 20;35:2082-2094.
- Loeffen EA, Te Poele EM, Tissing WJ, Boezen HM, de Bont ES. 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
- Paul M, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L. Empirical antibiotics targeting Gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jan 14:CD003914.
- Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 29:CD003038
- Phillips RS, Wade R, Lehrnbecher T, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in febrile neutropenic episodes in children and young people with cancer. *BMC Med*. 2012 Jan 18;10:6.
- Robinson PD, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis LL, Sung L. Strategies for Empiric Management of Pediatric Fever and Neutropenia in Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review of Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2016 Jun 10;34:2054-60
- Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Hori D, Kishimoto K, Kobayashi K. A prospective randomized trial comparing piperacillin/tazobactam with meropenem as empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic children and adolescents with hematologic and malignant disorders. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Nov 22. doi: 10.1002/pbc.26360.
- Sezgin G, Acipayam C, Ozkan A, Bayram I, Tanyeli A. Meropenem versus piperacillin-tazobactam as empiric therapy for febrile neutropenia in pediatric oncology patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(11):4549-53.
- Vidal L, Ben Dor I, Paul M, Eliakim-Raz N, Pokroy E, Soares-Weiser K et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 9;:CD003992.