

ATENCIÓN URGENTE AL PACIENTE CON ENFERMEDAD GRAVE HEMATOLÓGICA. INMUNODEPRESIÓN.

Santander 12 de Mayo del 2017
López Duarte M.

ATENCIÓN URGENTE AL PACIENTE CON ENFERMEDAD GRAVE HEMATOLÓGICA. INMUNODEPRESIÓN.

- Índice:
- Introducción
- Atención al EFN: Episodio Febril en Período de Neutropenia:
 - Factores de Riesgo (Grupos de riesgo), pruebas complementarias, aproximación terapéutica (TTA), guías de recomendación.
 - Caso Clínico 1-3: Exposición +/- Preguntas-Resolución
- Atención al EF no neutropenia: Transplante de Progenitores Hematopoyéticos
 - Caso Clínico 4
- Atención al Episodio Febril en Otros inmunodeprimidos (Asplenia): Drepanocitosis
 - Caso clínico 5
- Protocolos en Hospitales -Guías Clínicas
- Conclusiones
- Preguntas y Respuestas

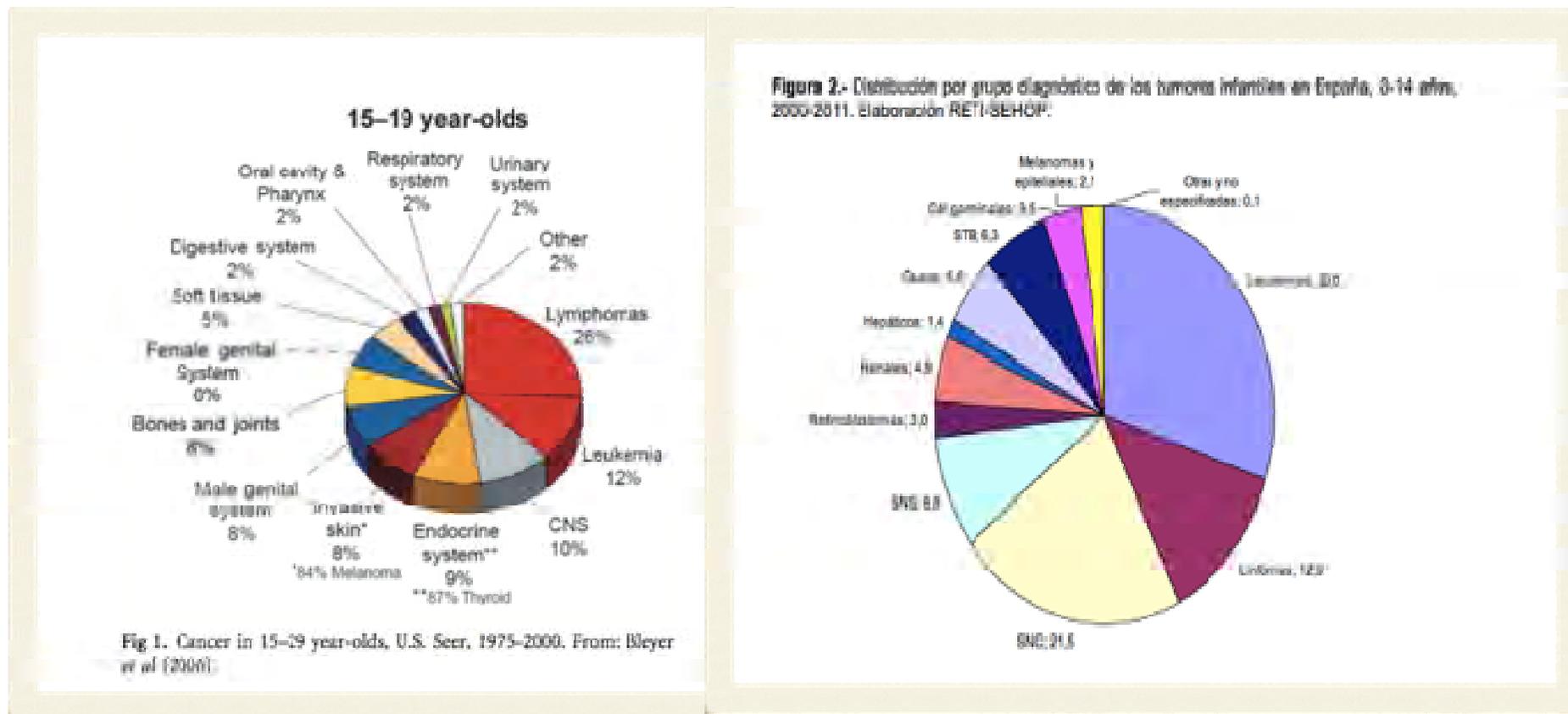
Introducción-1



- Global estimado <10% que acuden al S. de Urgencias
- Pacientes candidatos:
 - Cancer: 50,8% ptes diagnosticados de Cancer acuden a urgencias en el año siguiente, 0-24 ocasiones, en un 56,1% ingresan.
 - Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
 - Otros (asplenia funcional)

*Characteristics of children with cancer discharged or admitted from the emergency department (ED)
Mueller et al. Pediatr Blood Cancer 2016; 63:853-858.*

Introducción-2



Supervivencia global a 5 años del 80%. 16% fallecen por complicaciones relacionadas con el tratamiento

RETI. Hocberg et al .Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science . BJH (2008) 144, 24-20.

Introducción-3

TABLE II. Top Reasons Prompting ED Visits Among Pediatric Cancer Patients—Rank and Disposition Status by Frequent ED Visitor Status

Rank	Diagnosis	N (% Column)	N (% Row)	
		Overall	Disposition status	
		n = 26,770	Admitted to hospital	Discharged to home
1	Neutropenia	5,189 (19.4)	5,061 (97.5)	128 (2.5)
2	Fever	4,057 (15.2)	940 (23.2)	3,117 (76.8)
3	Blood stream infection	883 (3.3)	667 (75.5)	216 (24.5)
4	Nausea or vomiting	611 (2.3)	169 (27.7)	442 (72.3)
5	Pancytopenia	557 (2.1)	537 (96.4)	20 (3.6)
6	Acute URI	501 (1.9)	196 (39.1)	305 (60.9)
7	Dehydration	497 (1.9)	346 (69.6)	151 (30.4)
8	Complication of vascular device	485 (1.8)	97 (20)	388 (80)
9	Headache	450 (1.7)	90 (20)	360 (80)
10	Pneumonia	310 (1.2)	242 (78.1)	68 (21.9)

URI, upper respiratory infection.

The type of chemotherapeutic agent may affect the risk for development of neutropenia, as some chemotherapy regimens are more myelotoxic than others. For example, chemotherapy regimens for solid tumors often cause neutropenia of shorter duration as compared with chemotherapy regimens for hematologic malignancies. An estimated 10% to 50% of solid tumors and more than 80% of hematologic malignancies will develop fever during at least one cycle of chemotherapy with associated neutropenia.² It is also important to note that expected ANC varies by race and age.

Characteristics of children with cancer discharged or admitted from the emergency department(ED) Mueller et al. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63:853-858. White et al *Neutropenic Fever Emerg Med Clin North Am* 32 (2014): 594-561.

Fiebre en período de neutropenia-Definición

- **Definiciones:**
- Neutropenia Febril : RAN <500 /mm³ (ó <1000/mm³ con descenso esperado en las próximas 48 horas)
- Temperatura >38,5°C en una ocasión ó >38°C en dos ó mas ocasiones en período de 1-12 horas
- Un sólo estudio prospectivo definición fiebre, no referencias a seguridad.
- Profunda RAN <100/mm³ y duradera >7 días.

TABLE 1 Comparison of definitions of fever in France for children with febrile neutropenia

Thresholds for fever	Number of centers
≥38.0°C once or ≥37.8°C twice at a 1-hour interval	1
≥38.3°C once or ≥38.0°C twice:	4
At a 1-hr interval	2
At a 6-hr interval	1
At an 8-hr interval	1
≥38.4°C once or ≥ 38.0°C twice at a 1-hr interval	1
≥38.5°C once or ≥ 38.0°C twice:	24
At a 1-hr interval	12
At a 2-hr interval	7
At a 6-hr interval	2
At a 24-hr interval	3

1-Cris D Barton et al Febrile Neutropenia in children treated for malignancy. *Journal of Infection* 2015: April, 1-9

2-Gabriel M Haeusler et al Management of fever and neutropenia in paediatric cancer patients . Is there a room for improvement? *Current Opinion in Infectious Diseases* Dec 2015 , vol 28(6): 532-538

3-Delabarre et al Risk stratification management of FN Pediatric hematology-oncology patients: Results of a French nation wide survey. *Pediatric Blood Cancer* 2016, 1-6.

Fiebre en período de neutropenia: Grupos de riesgo: Clínica y biomarcadores

- SG 80% a 5 años (intensificación tratamiento/soporte): incremento FN.
 - Infección severa 10-25% pacientes. Mortalidad actual objetivo 0,4-1% frente al 30%.
 - Evitar ingresos innecesarios (calidad de vida ptes-familia y costes), desarrollo gérmenes MR, evitar sobreinfección nosocomial.
- Objetivo: Tratamiento adaptado al riesgo
- ¿Qué pacientes presentan mayor riesgo de bacteriemia/Infección severa?
- ¿Existen biomarcadores que nos puedan ayudar a diferenciarlos?
- ¿Algún score clínico?
- ¿Qué pacientes son realmente de bajo riesgo?

Fiebre en período de neutropenia: Grupos de riesgo: Clínica y biomarcadores

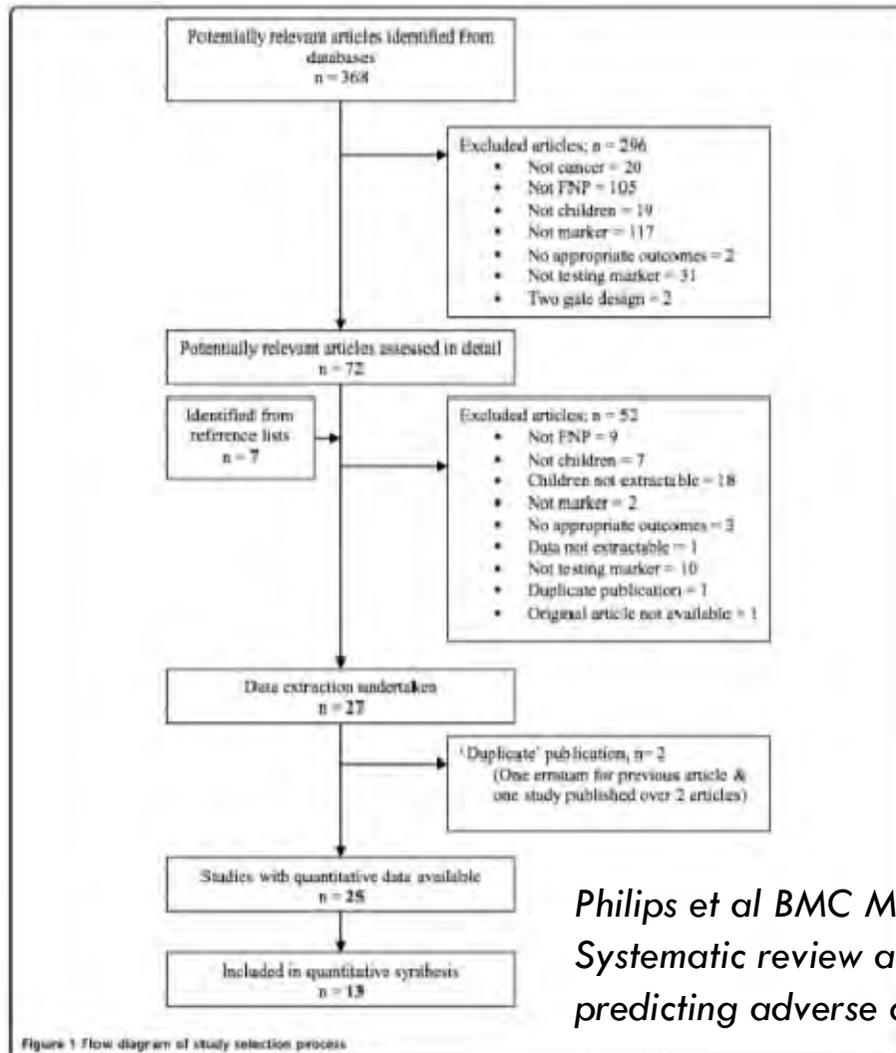


Table 1 Summary of biomarkers reported across all included studies

Biomarker	Total studies
C reactive protein	20
Interleukin 6	10
Interleukin 8	10
Procalcitonin	8
Tumor necrosis factor α	2
Interleukin 10	1
Monocyte chemoattractant protein-1	1
Erythrocyte sedimentation rate	1
Adenosine deaminase	1
Serum Amyloid A Protein	1
Interleukin 1	1
Interleukin 5	1
Interleukin 12	1
Interleukin 2 - receptor	1

Philips et al BMC Medicine 2012, 10:6
Systematic review and meta analysis of the value of initial biomarkers in predicting adverse outcome in FN episodes in children and young people with cancer.

Fiebre en período de neutropenia: Grupos de riesgo: Clínica y biomarcadores

Prospective cohort study of procalcitonin levels in children with cancer presenting with febrile neutropenia

Victoria Hemming^{1*}, Adam D. Jakes², Geoff Shenton³ and Bob Phillips^{4,5}

BMC Pediatrics (2017), 17:2.

Table 3 Predictive power of categorical procalcitonin admission values

Procalcitonin level	Severe infection (number)	Non-severe infection (number)	PCT LR [95% CI]
High (>2 ng/dL)	6	1	26 [3.56, 190]
Intermediate (0.5–2 ng/dL)	1	11	0.394 [0.058, 2.67]
Low (<0.5 ng/dL)	2	27	0.321 [0.093, 1.11]

Risk assessment using biomarkers

Research exploring biomarkers such as serum cytokines (e.g. interleukins (IL) – IL-6, IL-8, IL-10), C-reactive protein and pro-calcitonin have demonstrated potential utility for risk stratification of FN.^{12–15} In particular, the strategies

Severe Infections

- Isolation in the blood of any gram-negative organism
- Isolation in the blood of selected gram-positive infections (eg Staph aureus, Strep viridans)
- Any significant bacterial isolate from CSF
- Any significant bacterial isolate from lower respiratory tract secretions
- Probable / proven invasive fungal infection according to European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) definitions
- Isolation of bacteria from a deep soft-tissue or bone infection
- Mycobacteria
- Malarial parasites
- Serum isolation of significant quantities of adenovirus, VZV, HSV or CMV (as determined by PCR copy number)
- Respiratory virus isolation in the setting of stem cell procedures
- Respiratory virus isolation from respiratory secretions with hypoxia
- Severe clinically diagnosed infections like significant cellulitis or CVC tunnel infection or bone / deep soft tissue infection
- Any admission to PICU is assumed to relate to a serious infection unless another cause is clearly documented

Non-severe Infections

- Isolation of most gram-positive organisms, for example coagulase negative staphylococci, or diphtheroids
- Isolated bacterial growth in urine, or scanty yeast
- Respiratory virus isolation from respiratory secretions without hypoxia
- Superficial skin infections (eg exit site infection without significant cellulitis)
- Viral gastroenteritis

Barton D. et al *Journal Of Infection* 2015

Caso Clínico 1

- Niña de 9 años de edad, LLA B CNS-1 RI en fase de Reinducción (finalizó 14 días antes la dexametasona (10mg/m²), 17 días antes doxorubicina (4^a) y VCR (4^a)

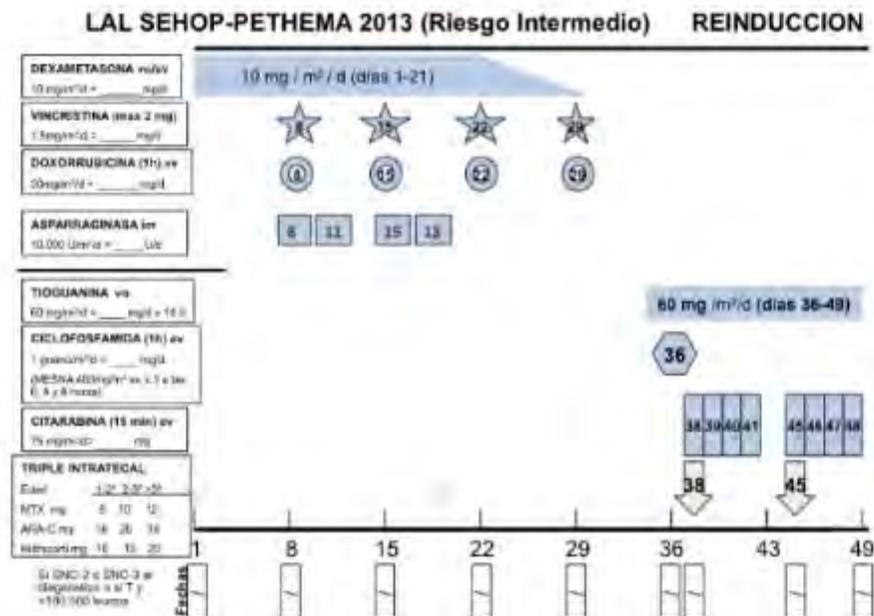


Figura 11.2.4. Fase de Reinducción para Riesgo Intermedio

Caso Clínico 1

- Acuden por fiebre de 5 horas de evolución hasta 38,8°C que ha cedido con dosis única de paracetamol.
- Clínica de vías altas. Dolor Epigástrico no específico.
- Tª: 36,7°C, TA 132/77. Palidez cutánea. Abdomen blando , depresible, no peritonismo, dolor epigástrico. Portadora de Reservorio venoso.
- Complicaciones Previas: Pancreatitis aguda asociada a Asparraginasa.
- Analítica hace 48 horas: 1500L (200 RAN, 300 monocitos, 1020 linfocitos), Hb: 9,8 gr/dl, Plaquetas 109,000/mm³

Caso Clínico 1 Preguntas -1

- 1-¿Cual es la actitud más razonable en este momento?
- 1.1-Está afebril, sin foco clínico evidente y estable, LNF, alta a su domicilio.
- 1.2-Es una LLA y complicaciones previas, aunque está estable, observación , si repite EF iniciar pruebas básicas. No tratamiento en este momento.
- 1.3 -Neutropenia hace 48 horas y en tratamiento actual: PC, Iniciar antibioterapia, Riesgo de Neutropenia
- 1.4-En este contexto (corticoides previos, linfopenia) se trata de una infección atípica (hongos, micobacterias o virus) y debemos hacer cultivos y pruebas de imagen para descartarlo.

Caso Clínico 1 Preguntas -1

- 1-¿Cual es la actitud más razonable en este momento?
- 1.1-Está afebril, sin foco clínico evidente y estable, LNF, alta a su domicilio.
- 1.2-Es una LLA y complicaciones previas, aunque está estable, observación , si repite EF iniciar pruebas básicas. No tratamiento en este momento.
- 1.3 -Neutropenia hace 48 horas y en tratamiento actual: PC, Iniciar antibioterapia, Riesgo de Neutropenia
- 1.4-En este contexto (corticoides previos, linfopenia) se trata de una infección atípica (hongos, micobacterias o virus) y debemos hacer cultivos y pruebas de imagen para descartarlo.

Caso Clínico 1

- Ingresa , sin tratamiento antibiótico previo.
- A su llegada a planta: Temperatura 38,7° C. TA: 74/39 mmHg. FC: 135 lpm. Sat. O2: 100%, oligoanuria 0,5cc/kg/hora en las últimas 4 horas
- PC:
 - ▣ Hemograma: Leucocitos 1.000/mm³ (56% Segmentados RAN 560, 22%L-300, 1,8% monocitos - 0 RAM). Hemoglobina 9,7 g/dL. Plaquetas 143.000/mm³
 - ▣ PCR 6,5 mg/dL, Procalcitonina :12, 81 ng/ml, EB: -5,4 mmol/L .
 - ▣ Ey S, Radiografía de Tórax y LNF: negativo. Hemocultivos y urocultivo : pendientes.

Caso Clínico 1 Preguntas- 2

- 2-A la vista de los datos anteriores es muy probable que:
 - 2.1-Datos de shock séptico , sobrecarga de volumen y antibioterapia con una cefalosporina de 3era generación
 - 2.2-Datos de shock séptico , sobrecarga de volumen e iniciar una penicilina antipseudomónica, cefepime o meropenem
 - 2.3-Datos de shock séptico , sobrecarga de volumen +/- inotrópico y añadir al menos un glicopéptido a la opción anterior.
 - 2.4-No cumple criterios aún de disfunción cardiovascular, sobrecarga y ver resultados microbiológicos/PC

Caso Clínico 1 Preguntas -2

- 2-A la vista de los datos anteriores es muy probable que:
 - 2.1-Datos de shock séptico , sobrecarga de volumen y antibioterapia con una cefalosporina de 3era generación
 - 2.2-Datos de shock séptico , sobrecarga de volumen e iniciar una penicilina antipseudomónica, cefepime o meropenem
 - 2.3-Datos de shock séptico , sobrecarga de volumen +/- inotrópico y añadir al menos un glicopéptido a la opción anterior.
 - 2.4-No cumple criterios aún de disfunción cardiovascular, sobrecarga y ver resultados microbiológicos/PC

Caso Clínico 1 Evolución-1

- Se inicia antibioterapia empírica con cefepime y sobrecarga de 20 ml/kg.
- Cambio posterior a meropenem, teicoplanina y fluconazol
- Traslada a UCIP para monitorizar , precisa nueva sobrecarga, no inotrópicos, permanece estable y se da de alta en 24 horas. Colocación CVC.
- PC: Ecocardiograma y ecografía abdominal normales.
- En HC (tras 48 horas): BGN. Salmonella entérica serogrupo B (0:4,5). Resto cultivos microbiológicos negativos.

Caso Clínico 1 Evolución-2

- Tras cumplir 7 días de tratamiento intravenoso y quedar afebril, la paciente recibe el alta hospitalaria (RAN: 2800)
- Tratamiento al alta: amoxicilina -clavulánico 10 /12,5 mg: 5 mL cada 8 horas, hasta completar 14 días en total.
- 9 días después (30/12/2013) acude por Fiebre y dolor a nivel lumbar irradiado a glúteo que aumenta con los movimientos
- Dolor a la presión en L5-S1 y Lassegue positivo a 30-40°
- P.C: Hgr: L: 13.400 (78% PMN; 15% L); Hb: 11,5 gr/dl; Plaquetas: 268.000/mm³

Caso Clínico 1: Preguntas-3

- Los DD que nos planteamos en este momento :
- 3.1-Osteomielitis, fiebre + dolor lumbar L5-S1 y neutrofilia en paciente con LLA (BSI previa): solicito RMN y /o Gammagrafía urgente Tec 99 (lo más rápido)
- 3.2-Está en fase de Reinducción, es decir no ha terminado el tratamiento, será la Leucemia
- 3.3-Ha tomado Corticoides, puede ser una fractura vertebral secundaria a la osteopenia asociada
- 3.4-Es más frecuente que se trate de un fenómeno inflamatorio (espondiloartropatía) o traumático no referido, AINES y reposo.

Caso Clínico 1: Preguntas-3

- Los DD que nos planteamos en este momento :
- 3.1-Osteomielitis, fiebre + dolor lumbar L5-S1 y neutrofilia en paciente con LLA (BSI previa): solicito RMN y /o Gammagrafía urgente Tec 99 (lo más rápido)
- 3.2-Está en fase de Reinducción, es decir no ha terminado el tratamiento, será la Leucemia
- 3.3-Ha tomado Corticoides, puede ser una fractura vertebral secundaria a la osteopenia asociada
- 3.4-Es más frecuente que se trate de un fenómeno inflamatorio (espondiloartropatía) o traumático no referido, AINES y reposo.



JC: Osteomielitis en el cuerpo vertebral de L5 con espondilodiscitis L4-L5 con

Absceso prevertebral y empiema epidural que condiciona estenosis de canal de L4 a S1.

Caso Clínico 1: Evolución y resolución del caso



- Completo 9 semanas con ceftriaxona y ciprofloxacino con mejoría progresiva de clínica y tardía de imagen
- Colelitiasis secundaria en la 9 semana, autolimitada
- Interrupción del tratamiento de la ALL 7 semanas (Riesgo de recaída)
- En Primera Remisión completa 21 meses tras la finalización del tratamiento.

Table 1. Clinical decision rules examined.

	Patient and disease related factors	Episode specific factors	Rule formulation	Outcome	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Klaassen [24]	None	Absolute monocyte count	Absolutely monocyte count >100/mm ³ = low risk of bacteraemia	Significant bacterial infection	ANC <500cells/mm ³ or ≤1000cells/mm ³ and falling. Temperature >38.0°C ≥2 occasions in ≥12 h, or once >38.5°C, or localised infection	New malignant diagnosis; bone marrow or stem-cell transplantation in preceding 6 months. Another medical condition that independently required inpatient observation. Interstitial infiltrate or lobar consolidation on chest x-ray
Alexander [28]	AML, Burkitts lymphoma, induction ALL, progressive disease, relapsed with marrow involvement	Hypotension, tachypnea/hypoxia <94%, new CXR changes, altered mental status, severe mucositis, vomiting or abdominal pain, focal infection, other clinical reason for in-patient treatment	Absence of any risk factor = low risk of serious medical complication	Significant adverse outcome	ANC ≤500/mm ³ , temperature >38.5°C, Outpatient status.	Post stem cell transplant
Rondinelli [27]	2 points for central venous catheter, 1 point for age >5 years	4.5 points for clinical site of infection, 2.5 points for no URTI, 1 point each for fever >38.5°C, hemoglobin ≤7 g/dL	Total score <6 = low risk of serious infectious complication	Serious infectious complications	ANC <500cells/mm ³ or ≤1000cells/mm ³ and falling, temperature ≥37.8°C ≥3 occasions in ≥24 h, or once >38.0°C. First episode per patient (new or relapsed disease)	Second or subsequent episode. Episodes in progressive disease (<6 m from between completing therapy and relapse). History of BMT
PINDA [26]	Relapsed leukaemia, chemotherapy within 7 days of episode	CRP ≥90 mg/dL, hypotension, platelets ≤50 G/L	Zero risk factors or only low platelets or only <7 days from chemotherapy = low risk of invasive bacterial infection	Invasive bacterial infection	ANC ≤500cells/mm ³ , axillary temperature ≥38.0°C ≥2 occasions 1 h apart, or once ≥38.5°C	Not reported

Patient and disease related factors

Episode specific factors

Rule formulation

Outcome

Inclusion criteria

Exclusion criteria

	Patient and disease related factors	Episode specific factors	Rule formulation	Outcome	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Ammann [32]	Bone marrow involvement, central venous catheter, pre-B-cell leukemia	Absence of clinical signs of viral infection, CRP >50 mg/dL, white blood cell count <0.5 G/L, hemoglobin >10 g/dL	Three or fewer risk factors = low risk of significant infection	infection Significant infection	Age 1-18 y, episode following non-myleoablative chemotherapy, temperature >38.5°C or >38°C for >2 h, and ANC <500 cells/mm ³	High dose chemotherapy
SPOG (Adverse events rule) [7]	Applied after 24 hours: 4 points for chemotherapy more intensive than ALL maintenance	Applied after 24 hours: 5 points for hemoglobin >90 g/L, 3 points each for white blood cell count <0.3 G/L, platelet <50 G/L, any adverse event occurred	Total score <9 = low risk of adverse FN outcome	Significant adverse outcome	Age 1-18 y, episode following non-myleoablative chemotherapy, temperature >38.5°C or >38°C for >2 h, and ANC <500 cells/mm ³	High dose chemotherapy
SPOG (Bacteraemia None rule) [18]		Applied after 24 hours: shaking chills ever observed, haemoglobin >90 g/L, platelet <50 G/L, any other need for IP treatment	No risk factors = low risk of bacteraemia presenting after 24 hours	Late bacteraemia (>24 h)	Age 1-18 y, episode following non-myleoablative chemotherapy, temperature >38.5°C or >38°C for >2 h, and ANC <500 cells/mm ³	High dose chemotherapy
Hakim [16]	Score from cancer diagnosis: AML = 20, ALL/lymphoma = 7, Solids = 0	Clinical presentation of serious unwell or toxic = 14, fever at presentation: ≥39°C = 11, ANC <100/mm ³ = 10 points	Total score <24 = low risk of serious infection or sepsis	Serious infection or sepsis	Outpatient, temperature >38.3°C or >38°C for >1 h, and ANC <500 cells/mm ³	Inpatients, stem cell transplant recipients

Keywords: paediatric oncology; meta-analysis; supportive care; infectious complications; neutropenic sepsis

Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis

Robert S Phillips^{1,2}, Lillian Sung^{3,4}, Roland A Amman⁵, Richard D Riley⁶, Elio Castagnola⁷, Gabrielle M Flaeusler^{8,9}, Robert Klaassen¹⁰, Wim J E Tissing¹¹, Thomas Lehnbacher¹², Julia Chisholm¹³, Hana Hakim¹⁴, Neil Rarasinghe¹, Marianne Paesmans¹⁵, Ian M Hann¹⁶, Lesley A Stewart¹ and on behalf of the PICNIC Collaboration¹⁷

Methods: The 'Predicting Infectious Complications In Children with Cancer' (PICNIC) collaboration was formed by parent representatives, international clinical and methodological experts. Univariable and multivariable analyses, using random effects logistic regression, were undertaken to derive and internally validate a risk-prediction model for outcomes of episodes of FN based on clinical and laboratory data at presentation.

Results: Data came from 22 different study groups from 15 countries, of 5127 episodes of FN in 3504 patients. There were 1070 episodes in 616 patients from seven studies available for multivariable analysis. Univariable analyses showed associations with microbiologically defined infection (MDI) in many items, including higher temperature, lower white cell counts and acute myeloid leukaemia, but not age. Patients with osteosarcoma/Ewings sarcoma and those with more severe mucositis were associated with a decreased risk of MDI. The predictive model included: malignancy type, temperature, clinically 'severely unwell', haemoglobin, white cell count and absolute monocyte count. It showed moderate discrimination (AUROC 0.723, 95% confidence interval 0.711–0.759) and good calibration (calibration slope 0.95). The model was robust to bootstrap and cross-validation sensitivity analyses.

Conclusions: This new prediction model for risk of MDI appears accurate. It requires prospective studies assessing implementation to assist clinicians and parents/patients in individualised decision making.

Guías de recomendación en EFN

Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

SPECIAL ARTICLE

J Clin Oncol 30. © 2012 by American Society of Clinical Oncology

VOLUME 34 · NUMBER 17 · JUNE 18, 2016

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

REVIEW ARTICLE

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

Paula D. Robinson, Thomas Lehrnbecher, Robert Phillips, L. Lee Dupuis, and Lillian Sung

Appendix 5. Efficacy and Safety of Initial Empiric Antibiotic Regimens in Children with Fever and Neutropenia Reported in All Prospective Trials*

	APP ± BLI Monotherapy 141-144	APP ± BLI and Aminoglycoside 145-160	Ceftazidime Monotherapy 155,161-167	Ceftazidime and Aminoglycoside 154,164,168-174	FGC Monotherapy 22,140,158,162,165, 167,173-178	FGC and Aminoglycoside 176,177	Carbapenem 83,141,143,156,157, 159,168,175,176, 179-181
Citations							
Number of Studies***	4	13	7	10	11	2	10
Number of Patients***	210	1092	406	805	517	167	572
Percentage treatment failure including modification (95% CI)	34 (27,41)	41 (32, 50)	43 (28, 58)				
Percentage infection-related mortality (95% CI)	2 (0, 3)	1 (0, 2)	1 (0, 2)				
Percentage overall mortality (95% CI)	2 (0, 4)	4 (2, 7)	1 (0, 2)				
Mean days of fever (95% CI)	3.1 (2.8, 3.5)	3.5 (2.9, 4.2)	2.8 (1.7, 3.9)				
Percentage recurrent infection** (95% CI)		12 (8,16)	3 (0, 5)				
Percentage sepsis (95% CI)		3 (1, 6)	4 (0, 7)				
Percentage secondary infection** (95% CI)	10 (3, 18)	5 (2, 8)	4 (2, 6)				
Percentage CNS infection** (95% CI)				1 (0, 2)	1 (0, 2)	1 (0, 3)	1 (0, 3)

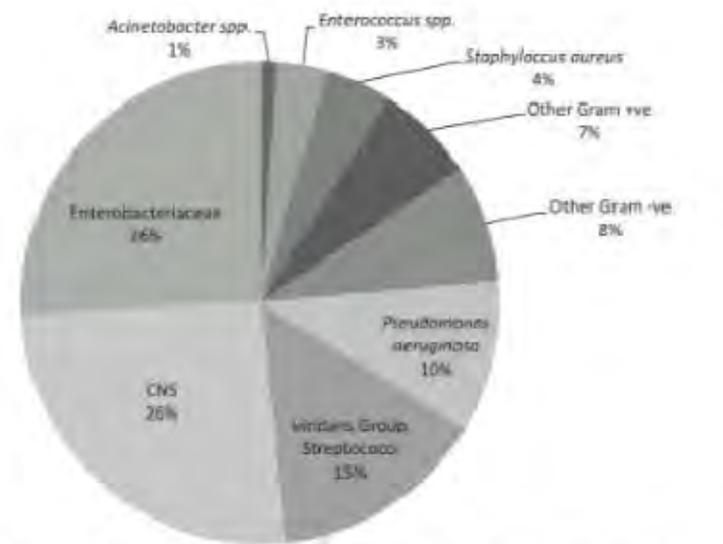


Figure 2 Epidemiology of bacteraemias among paediatric haematology and cancer patients, based on median percentages of causative isolate identified from published literature (based on Mikulska 2014³¹).

Q5

Ceftazidime and ceftriaxone monotherapy were not recommended

Abbreviations: APP – anti-pseudomonal penicillin; BLI – beta lactamase inhibitor; FGC – fourth generation cephalosporin, CI – confidence interval

* If outcome is missing, no studies reported on that outcome.

** Recurrent infection defined as reappearance of fever or infection after initial resolution; secondary infection defined as development of a new infection during ongoing treatment.

*** Maximum number of studies and patients reporting any outcome. Not all outcomes were reported for each study.

Guías de recomendación en EFN

Table 1. Overall Summary of Recommendations*

Initial Presentation of FN		
Risk Stratification	Evaluation	Treatment
Adopt a validated risk stratification strategy and incorporate it into routine clinical management (1C)	<p>Obtain blood cultures at onset of FN from all lumens of central venous catheters (1C)</p> <p>Consider peripheral-blood cultures concurrent with obtaining central venous catheter cultures (2C)</p> <p>Consider urinalysis and urine culture in patients where clean-catch, midstream specimen is readily available (2C)</p> <p>Obtain chest radiography only in symptomatic patients (1B)</p>	<p>High-risk FN: Use monotherapy with antipseudomonal β-lactam or carbapenem as empiric therapy in pediatric high-risk FN (1A)</p> <p>Reserve addition of second Gram-negative agent or glycopeptide for patients who are clinically unstable, when resistant infection is suspected, or for centers with high rate of resistant pathogens (1B)</p> <p>Low-risk FN: In children with low-risk FN, consider initial or step-down outpatient management if infrastructure is in place to ensure careful monitoring and follow-up (2B)</p> <p>In children with low-risk FN, consider oral antibiotic administration if child is able to tolerate this route of administration reliably (2B)</p>
Ongoing Management of FN: \geq 24 to 72 Hours After Initiation of Empiric Antibacterial Treatment		
	Modification of Treatment	Cessation of Treatment
	<p>In patients who are responding to initial empiric antibiotic therapy, discontinue double coverage for Gram-negative infection or empiric glycopeptide (if initiated) after 24 to 72 hours if there is no specific microbiologic indication to continue combination therapy (1B)</p> <p>Do not modify initial empiric antibacterial regimen based solely on persistent fever in children who are clinically stable (1C)</p> <p>In children with persistent fever who become clinically unstable, escalate initial empiric antibacterial regimen to include coverage for resistant Gram-negative, Gram-positive, and anaerobic bacteria (1C)</p>	<p>All patients: Discontinue empiric antibiotics in patients who have negative blood cultures at 48 hours, who have been afebrile for at least 24 hours, and who have evidence of marrow recovery (1C)</p> <p>Low-risk FN: Consider discontinuation of empiric antibiotics at 72 hours in low-risk patients who have negative blood cultures and who have been afebrile for at least 24 hours, irrespective of marrow recovery status, as long as careful follow-up is ensured (2B)</p>
Empiric Antifungal Treatment: \geq 96 Hours After Initiation of Empiric Antibacterial Treatment		
Risk Stratification	Evaluation	Treatment
Patients at high risk of IFD	All patients: Consider galactomannan in bronchoalveolar	All patients: Use either caspofungin or liposomal amphotericin

Appendix 4. Pediatric and Adult Studies that Evaluated the Proportion of Positive Blood Cultures Identified only by Peripheral Culture

Study	Pediatric or Adult	Number of Paired Blood Cultures	Contaminates Deleted	Proportion Positive Only in Peripheral Culture (%)
Handrup 2010 ⁴²	Pediatric	68	No	7/51 (13.7)
Scheinemann 2010 ³⁷	Pediatric	318	Yes	28/228 (12.3)
Chen 2009 ³⁹	Adult	2775	No	68/533 (12.8)
Raad 2004 ⁴¹	Both pediatric and adult	6138	No	191/1010 (18.9)
Adamkiewickz 1999 ⁴⁰	Pediatric	176	No	6/21 (28.6)
DesJardin 1999 ³⁸	Adult	552	Yes	5/46 (10.9)
Barriga 1997 ⁴³	Both pediatric and adult	143	No	7/44 (15.9)

Caso Clínico 2

- 3 años LNH linfoblástico pre-B/LLA preB, Bloque AR-3 finalizado 21/11/2015.
- BSI por *S. hominis* asociada a CVC previa
- Tratamiento: filgrastin, Voriconazol (niveles), aciclovir, TMP-SMX.
- Fiebre hasta 39°C de >6 horas de duración, incremento número de deposiciones líquidas /amarillentas
- EF: Frío, subcianosis ungueal, Temperatura 36,6°C
- 24 horas previas:
 - Hemograma: 300 Leucocitos (0 RAN, 300 linfocitos, 0 monocitos), Hb: 12,8 gr/dl, Plaquetas: 14.000/mm³
 - Bioquímica: AST X1,5VN, ALT X10VN, GGT X3VN con bilirrubina total normal .
 - Se transfunden plaquetas, y refuerza profilaxis y filgrastin.

Caso Clínico 2 Preguntas-1

- 2-Aunque no existe un score clínico validado, es previsible que estemos ante... y haríamos:
- 2.1-Un EFN de AR con foco abdominal, Analítica, sobrecarga vol si necesita, e inicio de antibioterapia (*) en <60 minutos- ASAP (antes de resultados, incluso)
- 2.2-Un EFN de AR con foco abdominal, analítica, sobrecarga vol si necesita, cultivos y ecografía abdominal. Después empezar antibioterapia cuando se pueda. (*)
- 2.3: Consultar al Oncólogo/Onco-hematólogo en que grupo de riesgo y actitud
- 2.4-No hay un score validado, es un EFN más.
- *ATB: Piperacilina-Tazobactam, Cefepime, Meropenem

Caso Clínico 2 Preguntas-1

- 2-Aunque no existe un score clínico validado, es previsible que estemos ante... y haríamos:
- 2.1-Un EFN de AR con foco abdominal, Analítica, sobrecarga vol si necesita, e inicio de antibioterapia (*) en <60 minutos- ASAP (antes de resultados, incluso)
- 2.2-Un EFN de AR con foco abdominal, analítica, sobrecarga vol si necesita, cultivos y ecografía abdominal. Después empezar antibioterapia cuando se pueda. (*)
- 2.3: Consultar al Oncólogo/Onco-hematólogo en que grupo de riesgo y actitud
- 2.4-No hay un score validado, es un EFN más.
- *ATB: Piperacilina-Tazobactam, Cefepime, Meropenem

Caso Clínico 2 Evolución y resolución del caso

- SUN Atención urgencias: **15:22 horas**
- **16:22 horas analítica** radiometer: cLAc: 36mg/dl, Ph: 7,43, SatO2: 85,5%.
- **16:55 horas analítica:** PCR: 23,4 mg/dl , PCT >139,59 ng/mL; Hgr: 100 L, Hb: 9,1 gr/dl, Plaquetas: 15.000/mm³; ActP: 44%
- **19:10 Primera nota** de Oncohematologo (tlfno previo), Lansky 20-30%, dudas de atb si/no (16:30 horas orden médica urg, urocultivo). Cambia a Piperacilina-Tzb-amikacina-Teicoplanina-fluconazol.
- **Ingresa en Planta 20:13 horas:** TA 74/32 FC 162 Saturación Oxígeno: 97%, Temperatura: 37, 4°C Diuresis? Cambio a meropenem (sospecha R).
- UCIP
- HC se confirma BSI por E. coli R a piperacilina tazobactam, desarrollo posterior de enterocolitis del neutropénico, polimiositis secundaria a BSI por E. coli.
- Antibioterapia con meropenem-ciprofloxacinoX4 semanas, Filgrastin, Transfusión de granulocitos.
- Actualmente en mantenimiento del segundo año , lansky 100%.

Fiebre en período de neutropenia: tiempo de inicio de la antibioterapia

- Un estudio retrospectivo de EEUU 29,9% TTA>60' UCIP frente al 12,6% del grupo <60'
- Tendencia no significativa a mayor mortalidad en el grupo de demora antibiótica.
- Un segundo estudio tb retrospectivo TTA >60' demuestra mayor estancia hospitalaria, ingreso en UCIP o necesidad de soporte con fluidos hasta 40ml/kg.

El inicio de la antibioterapia <60 minutos se considera de hecho un standard/objetivo de calidad de asistencia.

[Pediatrics](#). 2012 Jul;130(1):e201-10. Epub 2012 Jun 18.

Improving timeliness of antibiotic delivery for patients with fever and suspected neutropenia in a pediatric emergency department.

[Pediatr Blood Cancer](#). 2012 Sep;59(3):431-5. doi: 10.1002/pbc.23418. Epub 2011 Dec 6.

Identification of educational and infrastructural barriers to prompt antibiotic delivery in febrile neutropenia: a quality improvement initiative.

[J Crit Care](#). 2011 Feb;26(1):103.e9-12. Epub 2010 Jul 8.

Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: a pilot study.

Fiebre en período de neutropenia: tiempo de inicio de la antibioterapia

Improved F&N Outcome if Antibiotics in <60 min 811

Salstrom et al Pediatric Patients Who Receive Antibiotics for Fever and Neutropenia in Less Than 60 min Have Decreased Intensive Care Needs. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:807–815.

CLINIC FLOW

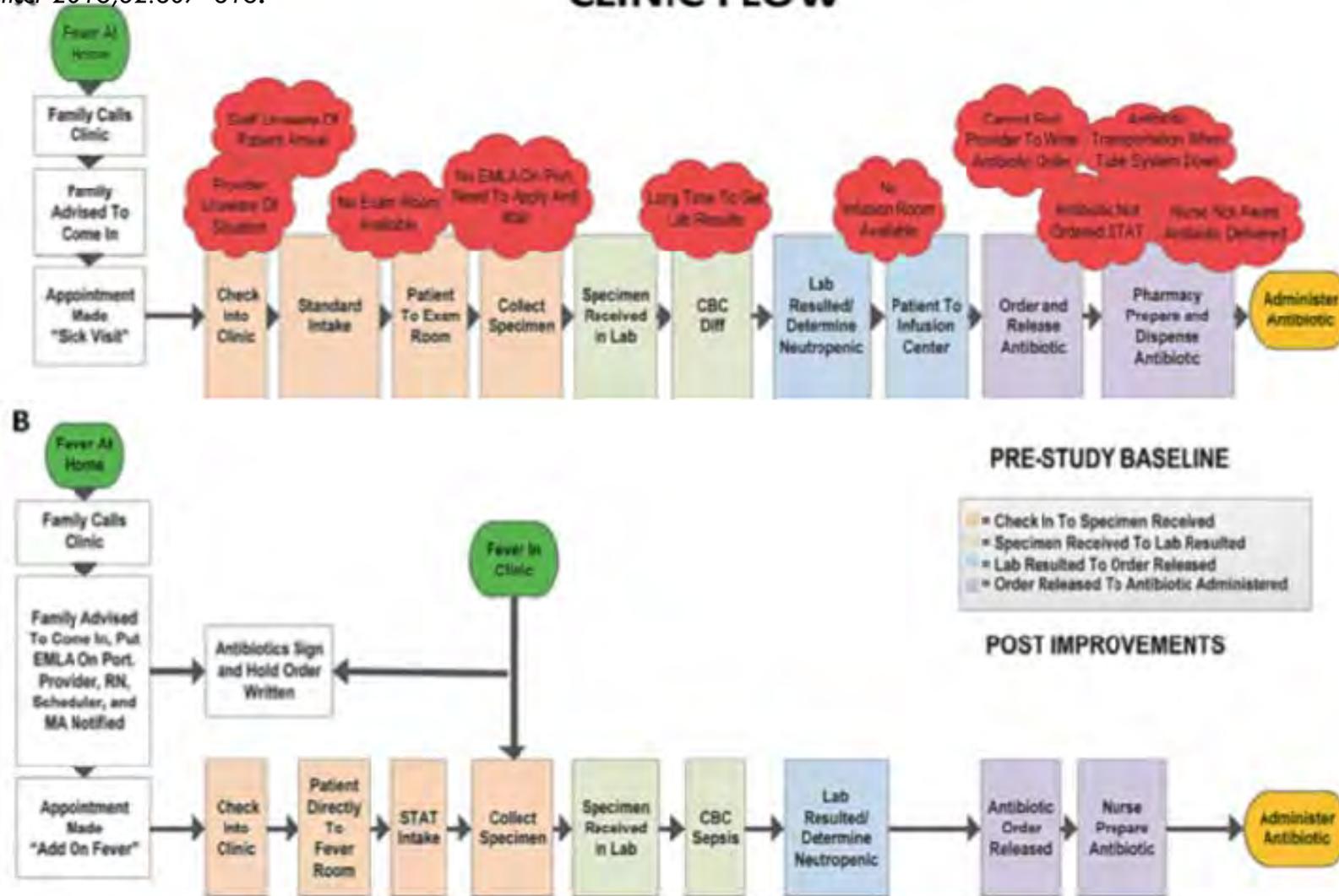


Figure 2. Clinic flow for patients presenting with fever and possible neutropenia. **TTA: time to antibiotic delivery.** The top panel (A) represents flow prior to the start of this project and during the baseline period. Perceived barriers to a TTA <60 min identified by Lean Methodology and team brainstorming are indicated in red. The bottom panel (B) represents flow after project improvements were implemented. Individual steps of the

Fiebre en período de neutropenia: tiempo de inicio de la antibioterapia

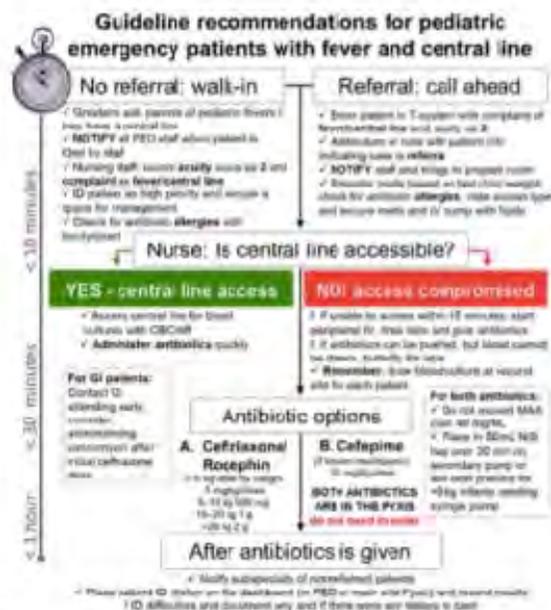


FIGURE 3 Guideline for initial ED management of febrile pediatric patients with central lines. CBC/diff, complete blood cell count with differential; GI, gastroenterology; IV, intravenous; NS, normal saline; PED, pediatric ED.

Table 2. Barriers to time to antibiotics <60min and corresponding interventions

Barriers	Interventions
Recognition of FN	Standardized triage category and treatment pathway for all children with cancer presenting with fever Patients alert card to notify staff they are at risk of FN and/or have a central line
CVAD access	ED staff education: CVAD access practical skills workshop and written and online resources Patient/Family education: Apply topical anesthetic cream to Port prior to leaving home Allow the ED staff to obtain CVAD access rather than requesting specific oncology nurses.
Ordering blood tests	Standardized pathology order set for all FN patients Nurse initiated CVAD access and blood tests
Antibiotic availability	All FN antibiotic options available in the ED Prepared antibiotics at set doses available in ED
Antibiotic administration	First dose antibiotic prior to CBC result and oncology consult Nurse-initiated antibiotics

CBC, cell blood count; CVAD, central venous access devices; ED emergency department; FN, fever and neutropenia. Adapted from [17,20–23,24].

- 1-Vedi et al Management of fever and neutropenia in children with cancer. Support Care Cancer 2014.
- 2-Salstrom et al Pediatric Patients Who Receive Antibiotics for Fever and Neutropenia in Less Than 60 min Have Decreased Intensive Care Needs. Pediatr Blood Cancer 2015;62:807–815.
- 3-Haeusler et al. Management of fever and neutropenia in paediatric cancer patients: room for improvement Curr Opin Infect Dis 2015, 28:532-538
- 4-Jobson et al Decreasing time to antibiotics in febrile patients with central lines in the emergency department

Fiebre en período de neutropenia

Rationalizing the approach to children with fever in neutropenia

Curr Opin Infect Dis 2012, 25:258–265

Roland A. Ammann^a, Wim J.E. Tissing^b, and Bob Phillips^c



KEY POINTS

- Fever in neutropenia is the most frequent potentially lethal complication of chemotherapy in children and adolescents with cancer.
- Routinely used PCR-based diagnostics for viral, bacterial, and fungal infections drastically increase the proportion of fever in neutropenia episodes with microbiologically defined infections, but the corresponding clinical implications are not yet known.
- Efficacy, but not yet safety of stepping down from intravenous to oral antibiotics and from inpatient to outpatient management in low-risk fever in neutropenia has been demonstrated.
- Internationally supported evidence-based guidelines for pediatric fever in neutropenia do not yet exist.

spondingly, risk-adapted management of pediatric low-risk fever in neutropenia with, for example, oral antibiotics in an outpatient setting from the first day onwards, is rarely implemented in clinical practice, and restricted to prospective clinical trials. Management of low-risk fever in neutropenia without any antibiotics at all has been shown to be feasible in 15 children with low-risk fever in neutropenia in a single-center proof-of-principle study [5] (Fig. 1).

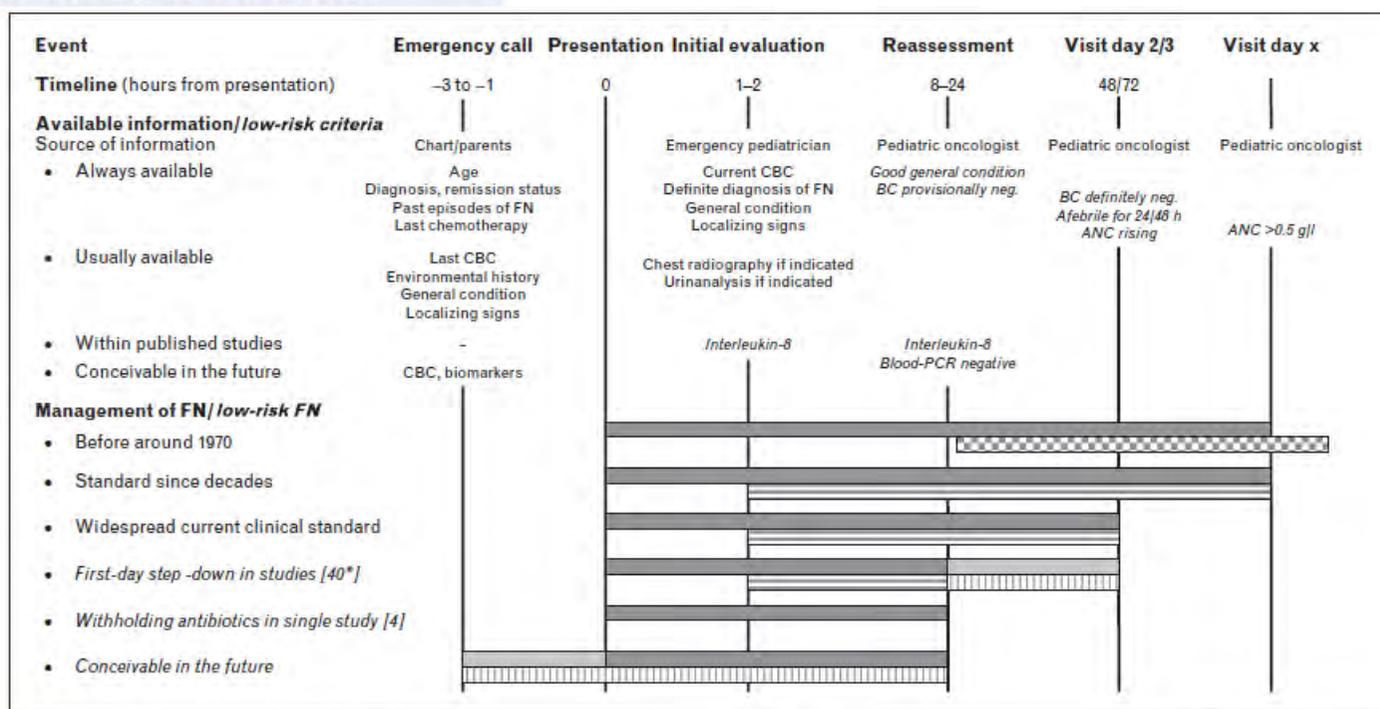


FIGURE 1. Time course of available information and management of low-risk fever in neutropenia. Information referring to low-risk fever in neutropenia is printed in italics. ANC, absolute neutrophil count; BC, blood cultures; CBC, complete blood count; FN, fever in neutropenia; PCR, polymerase chain reaction; ■, hospitalization; □, outpatient management; ▨, i.v. antibiotics only for known bacteremia; ▩, empirical i.v. antibiotics; ▪, empirical p.o. antibiotics.

Fiebre en período de neutropenia: Grupos de riesgo: Clínica y biomarcadores

Miedema KG et al Risk adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients: a national multicenter study. *European Journal of Cancer* 2016

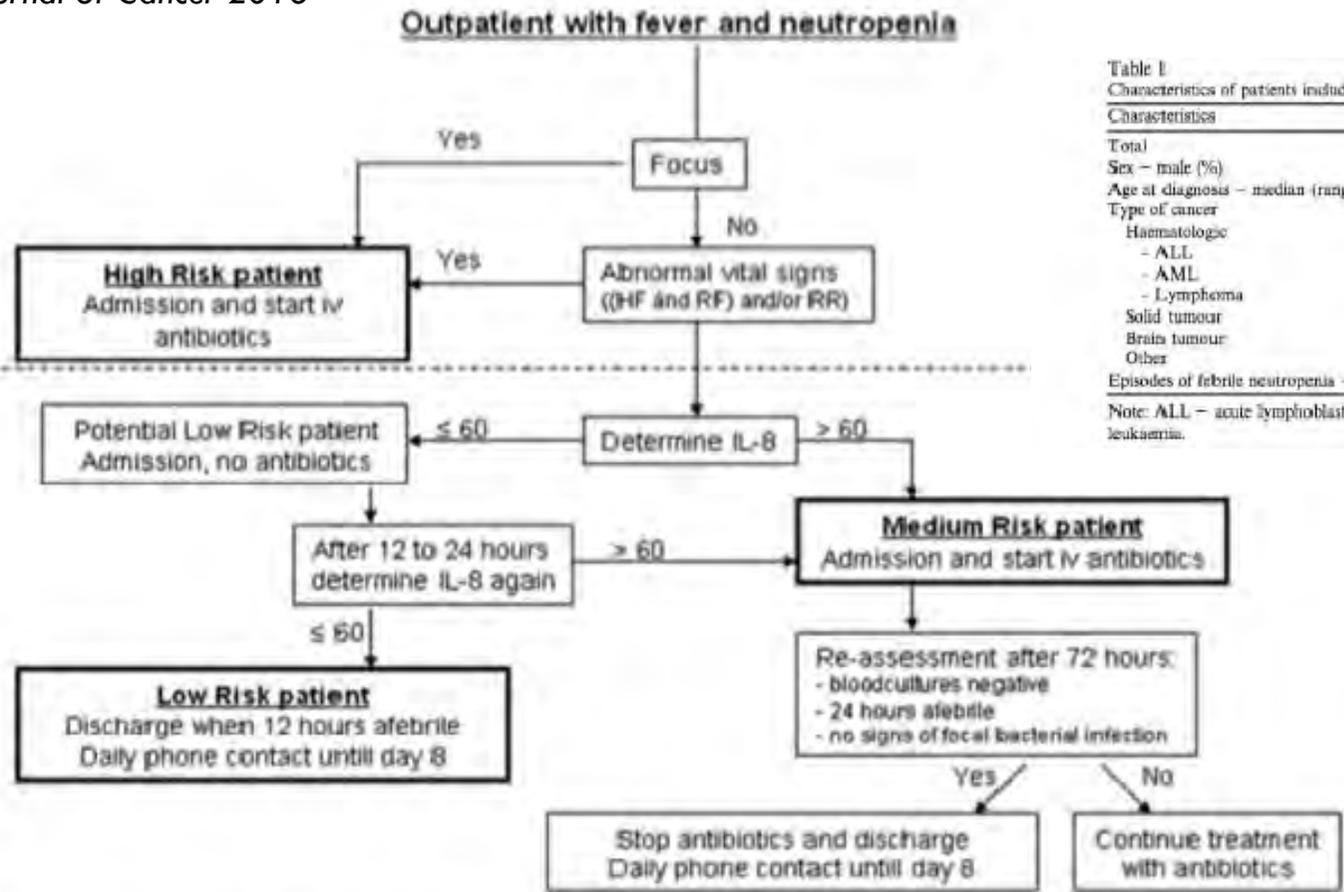


Table 1
Characteristics of patients included in the study.

Characteristics	Number
Total	141
Sex - male (%)	69 (49%)
Age at diagnosis - median (range)	5 (0-17)
Type of cancer	
Haematologic	83 (59%)
- ALL	- 58
- AML	- 13
- Lymphoma	- 12
Solid tumour	42 (30%)
Brain tumour	13 (9%)
Other	3 (2%)
Episodes of febrile neutropenia - median (range)	1 (1-6)

Note: ALL - acute lymphoblastic leukaemia, AML - acute myeloid leukaemia.

Fig. 1. The risk assessment model of the interleukin-8 (IL-8) study. Note: HF: heart frequency, RF: respiratory frequency, RR: blood pressure, and iv: intravenous.

Caso Clínico -3

- 13 años , LLA T D74 de Inducción IB por LLA T de AR
 - Trombosis del seno longitudinal superior en D26 de la inducción (enf activa, CC, deficit Proteína S, L-ASA, TIT semanal)
 - Aislamiento S. aureus MS en lecho ungueal. Portador de CVC tipo port-a-cath (manipulado hace 24 horas).
 - Temperatura de 37,9°C (una toma), FC80, TA: 124/60, Saturación O2: 100%
 - RAN: 500 hace 24 horas

Caso Clínico 3-Evolución

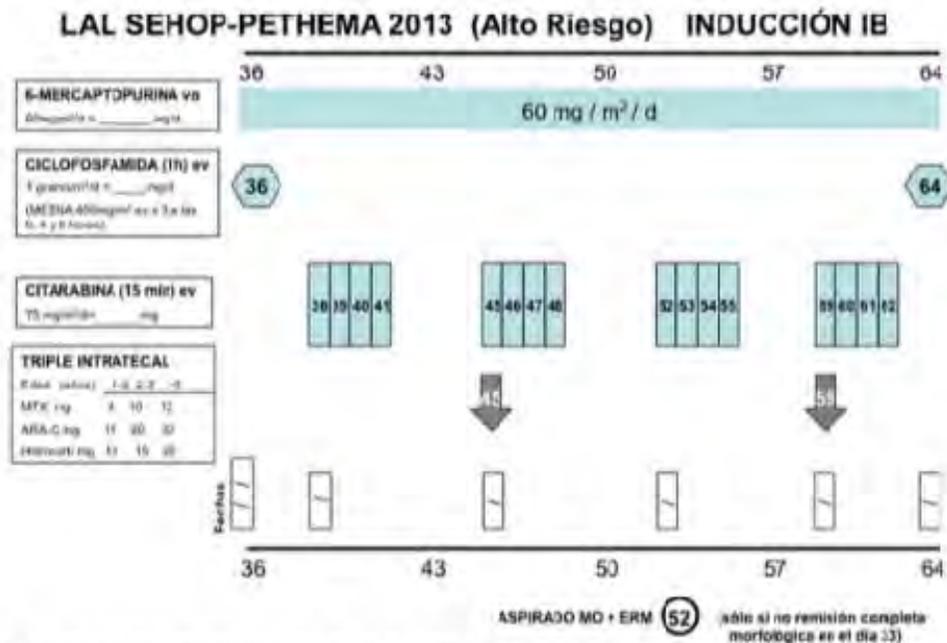
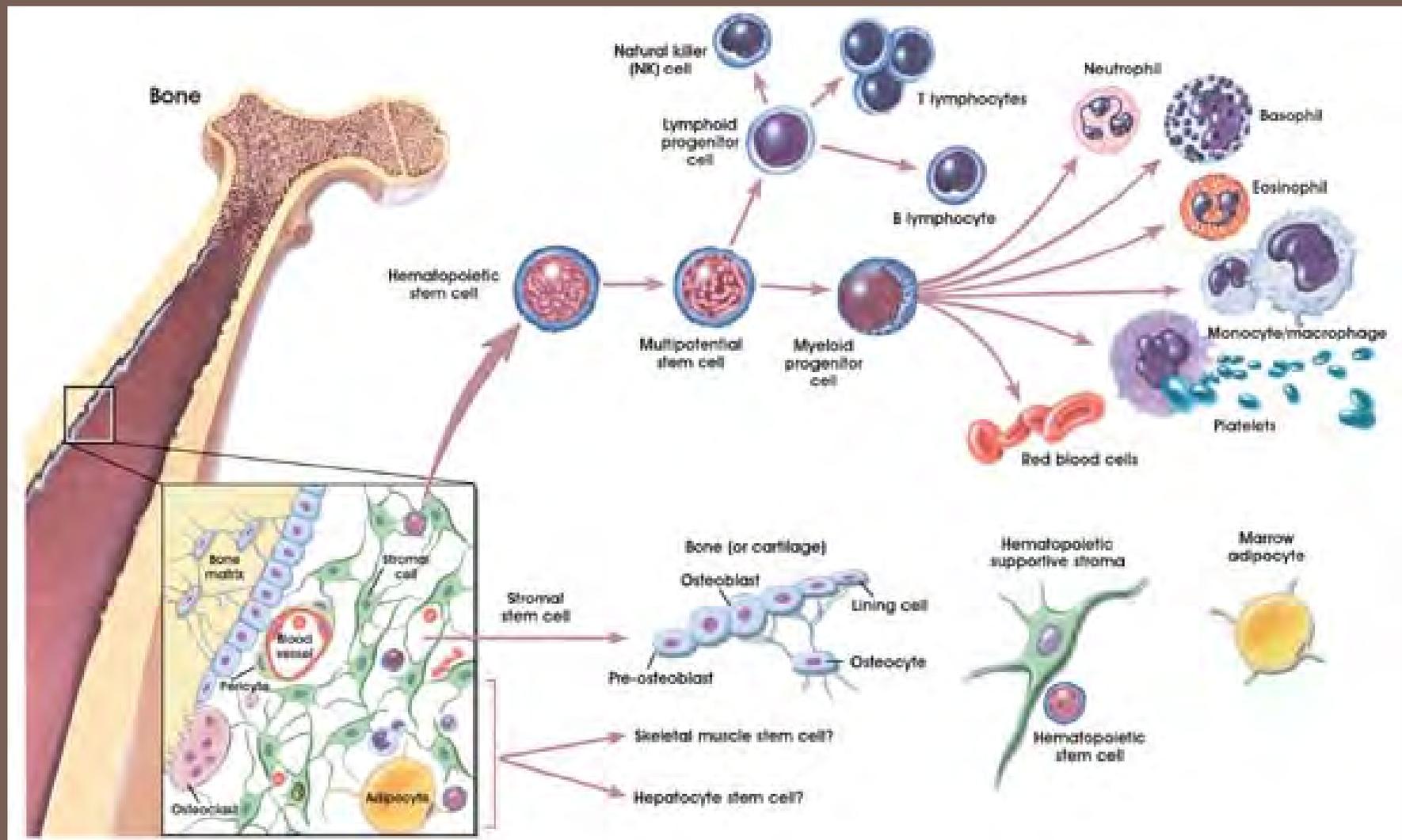


Figura 11.3.2. Tratamiento de Inducción IB en Alto Riesgo

- RAN: 600, Hb: 10,9 gr/dl, plaquetas: 260.000/mm³, PCR: 0,3mg/dl, PCT: 0,15 ng/mL, lactato 11 mg/dl (5,7-18).
- Recibe una dosis de cefepime. No fiebre en las próximas 6 horas
- Reevaluación y alta sin antibioterapia.



© 2001 Tarasa Wnabow, Lynda Kibuk

TRASPLANTE DE CPH

TPH: Autologo vs alogénico y Fuente de Progenitores

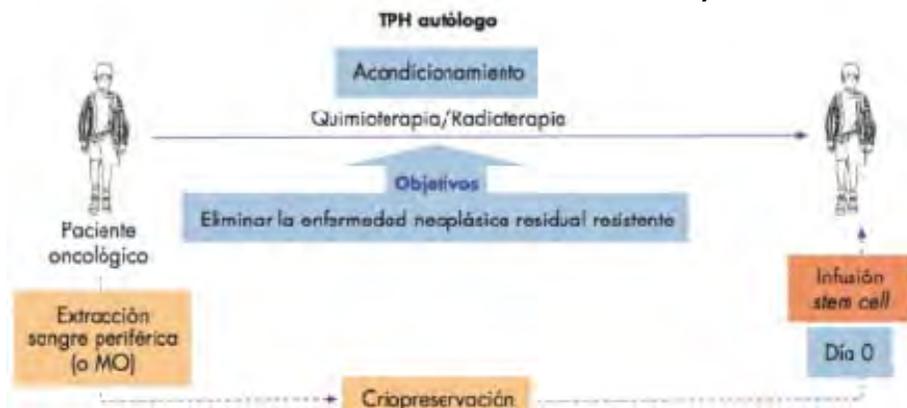
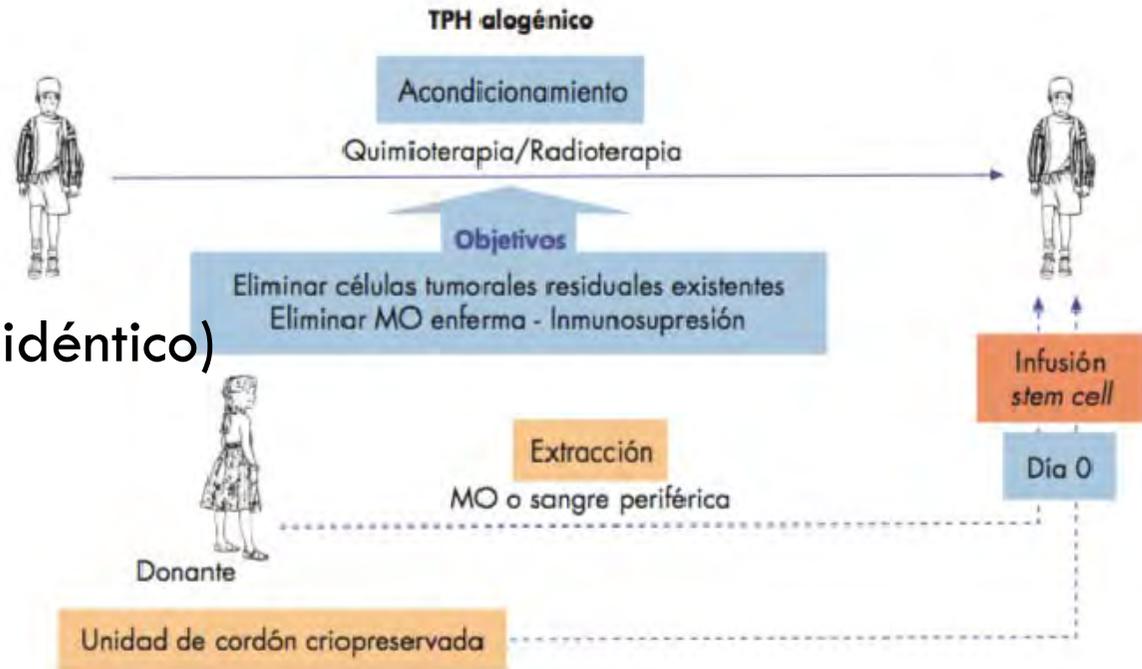
IDENTIDAD HLA:

- idéntico
- no idéntico (9/10, haploidéntico)

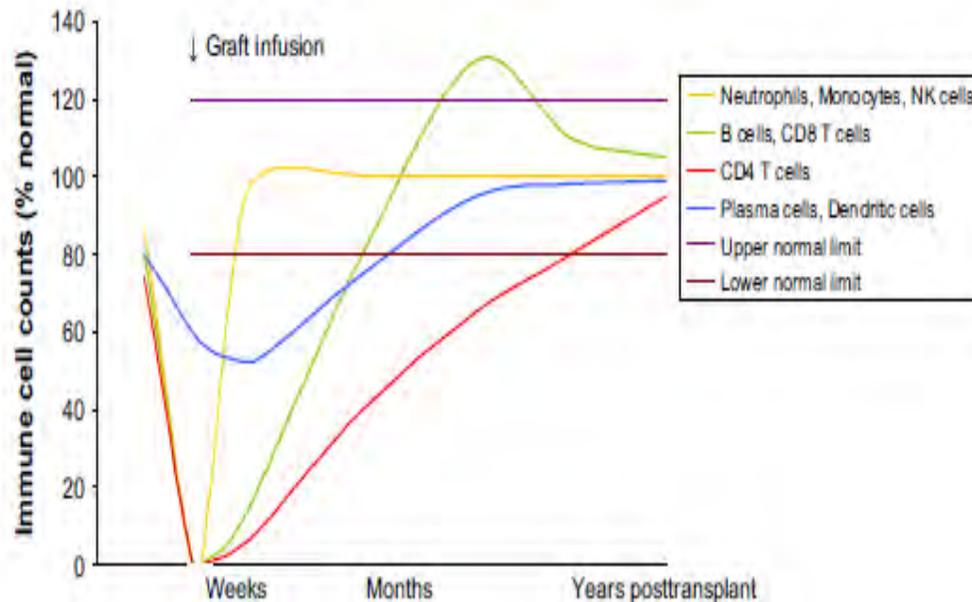
FUENTE DE CPH:

- SP
- MO
- SCU

MANIPULACION INOCULO SI/NO



TPH: Recuperación inmune



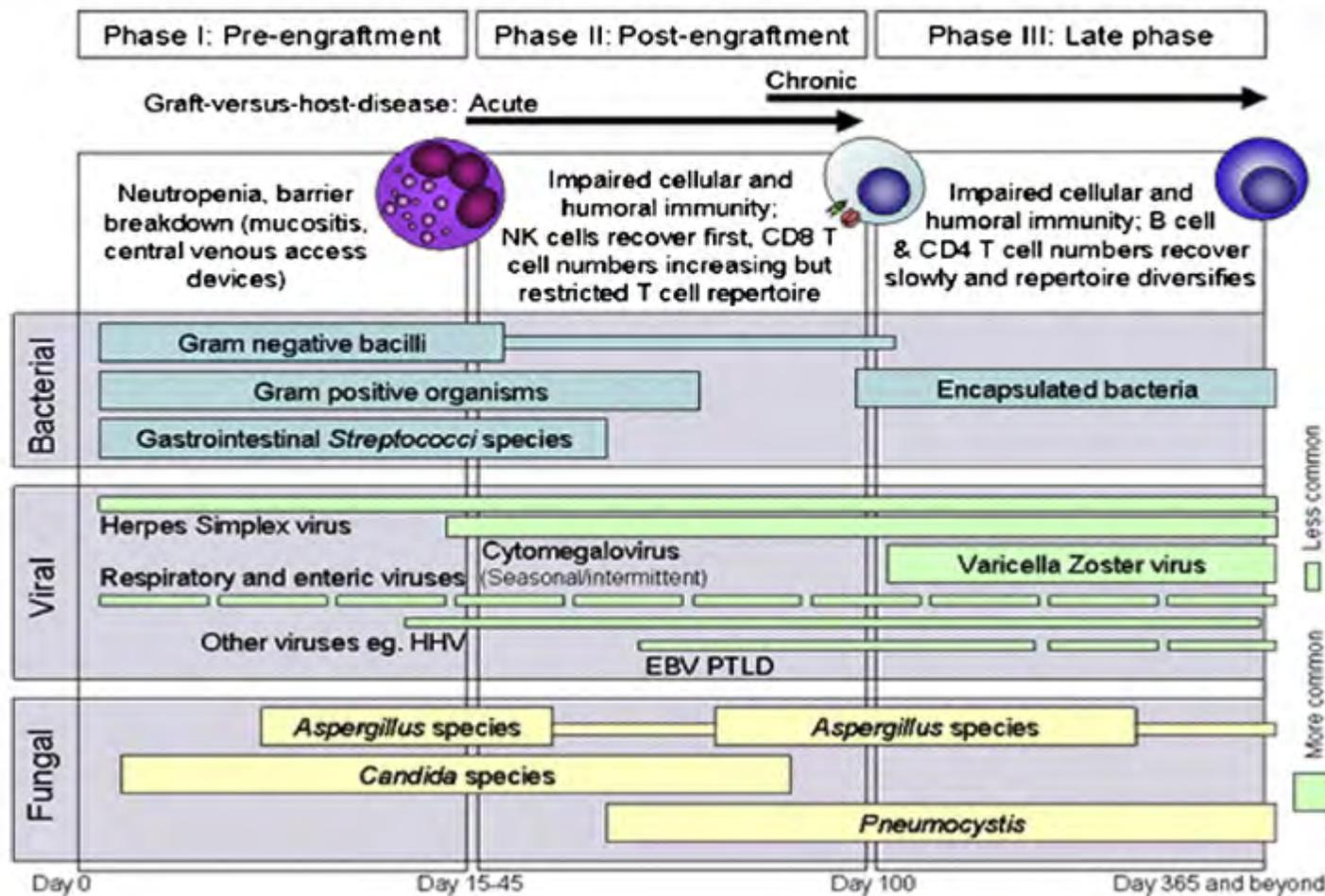
BBMT (2009)15:1143-1238

- Reconstitución parcial de la inmunidad adaptativa B y T
- Los linfocitos B se normalizan a los 3-12 meses
- Rituximab (hasta 6 meses tras la última dosis)
- Capacidad limitada de las células naïve 1er año

Linfocito T, CD4+:

- Edad receptor, depleción /no del inoculo, EICH c /no
- En <18 a, sin EICHc presentan $CD4+ > 200$ entre 6-9 meses
- La población naïve capaz de responder ante Ags nuevos se genera a partir 6-12 meses

Cronología en el Trasplante de Progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico.



Complicaciones precoces del TPH-ENFERMEDAD INJERTO CONTRA HUÉSPED

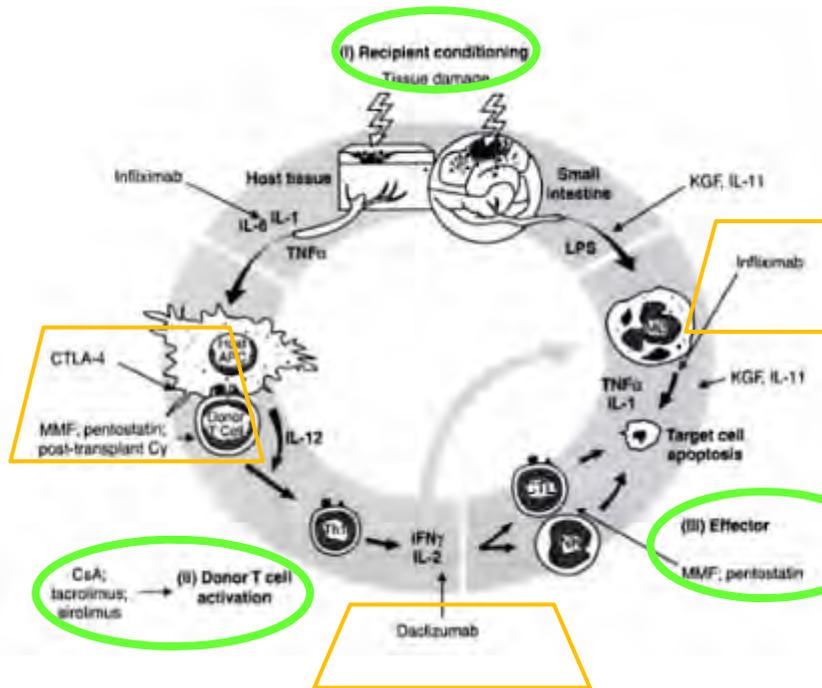


Table 1. Signs and Symptoms of Chronic GVHD¹

Organ or Site	Diagnostic Sign	Distinctive Sign
Skin	Poikiloderma; lichen planus-like features; sclerotic features; morphea-like features; lichen sclerosus-like features	Depigmentation
Nails		Dystrophy; longitudinal ridging, splitting, or brittle features; onycholysis; pterygium unguis; nail loss (usually symmetric, affects most nails)
Scalp and body hair		New onset of scarring or nonscarring scalp alopecia (after recovery from chemoradiotherapy); scaling, papulosquamous lesions
Mouth	Lichen-type features; hyperkeratotic plaques; restriction of mouth opening from sclerosis	Xerostomia; mucoceles; mucosal atrophy; pseudomembranes
Eyes		New onset dry, gritty, or painful eyes; cicatricial conjunctivitis; keratoconjunctivitis sicca; confluent areas of punctate keratopathy
Genitalia	Lichen planus-like features; vaginal scarring or stenosis	Erosions; fissures; ulcers
GI tract	Esophageal web; strictures or stenosis in the upper to midthird of the esophagus	
Lung	Bronchiolitis obliterans diagnosed with lung biopsy	Bronchiolitis obliterans diagnosed with PFTs and radiology
Muscles, fascia, joints	Fasciitis; joint stiffness or contractures secondary to sclerosis	Myositis or polymyositis

Abbreviations: GVHD, graft-versus-host disease; GI, gastrointestinal; PFTs, pulmonary function tests.
¹Adapted from Filipowicz et al. (2005).

DA Jacobson et al Acute GVHD in children. *BMT* (2008) 41, 215-221

Ying-Mei Liu et al Review of cGVHD in children after all sCT: Nursing perspectiva. *Journal of Pediatric oncology nursing* 28(1): 6-15

Fiebre en TPH población pediátrica y adolescentes.

Timeline, Epidemiology, and Risk Factors for Bacterial, Fungal, and Viral Infections in Children and Adolescents after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant

Ashok Srinivasan^{1,5,*}, Chong Wang⁴, Deo K. Srivastava⁴, Ken Burnette¹, Jerry L. Shenep^{3,5}, Wing Leung^{1,5}, Randall T. Hayden²

¹ Department of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee

² Department of Pathology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee

³ Department of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee

⁴ Department of Biostatistics, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee

⁵ Department of Pediatrics, University of Tennessee Health Science Center, Memphis, Tennessee



ARTICLE IN PRESS

Fiebre en TPH población pediátrica y adolescentes.

30% (225)
bacteriemia

- 133 GP (s. epidermidis 70(31%) s. viridans (16 (7%))
- 92 GN (Klebsiella spp 18, E.coli 17, Pseudomonas spp 14)

Hongos y levaduras igual en los tres períodos

- Candidemia 26 (3%) C. albicans, C. no albicans (C. parapsilosis, C. glabrata)
- Al probada 49 (6%): A. flavus (17) y A. fumigatus (10)
- Al probable 4

Virus

Diferencias en los tres períodos

- Primer período: 0-30 d HSV>ADV-CMV o EBV
- Segundo Período: 31 a 100 d CMV> HSV>EBV y adenovirus.

Infecciones del tracto respiratorio:

RSV >influenza

- 101 días a 2 a: no diferencia
- CMV serología y grupos de riesgo

- 110 (14%) clostridium difficile infection
- 13 (2%) bacteriemia por Enterococcus spp (6 E. faecalis S a vancomicina y 7 E. faecium R a vancomicina)

Caso Clínico TPH -1

- 16 años
- Síndrome de Wiskott Aldrich. A los 14 años se hace un TPH alogénico de DnE de MO con Acondicionamiento IR en Junio del 2004 (rechazo previo, trombocitopenia-Hematoma parietal peq)
- Complicaciones (algunas): ElCH aguda y crónica severa (piel, mucosas, osteomuscular, hígado, ungueal..).
- Posible Toxoplasmosis cerebral (Imagen, no PCR) en Abril 2005
- BSI por E. coli y artritis séptica secundaria en Octubre del 2005
- Infección por VVZ con afectación de dermatoma L3
- Tratamiento: IS: Prednisona (0,25mg/kg), sirolimus. Vacunado calendario. Dosificación Igs: IgG: 639 mg/dl, IgM: 32 mg/dl (antiCD20), CD4: 666 cel/u. (no pruebas funcionales o títulos de respuesta).
- En el 5° año (09/01/2010) TPH acude por EF hasta 39°C desde hace 5 horas acompañado de náuseas.
- EF: normal, postrado (menígeos negativos) FC y FR N, Temperatura: 38°C, TA 110/70, no CVC

Caso Clínico TPH-1 : Preguntas-1

- TPH-1: 16 años, TPH alogénico de DnE en 5^a año con EICH crónica severa e IS. Episodio de Fiebre sin foco claro:
 - 1.1- La EICH crónica y la IS implican un mayor riesgo infeccioso (asplenia, hipogamma leve, déficit funcional) ojo a los encapsulados, (vacuna completadas).
 - 1.2- Hemograma, BQ, HC, +/- Urocultivo, +/- tórax e iniciar Cobertura empírica frente a encapsulados.
 - 1.3-Aunque no se puede descartar otras infecciones (hongos, ..) dirigirse a cubrir S. pneumoniae, H. influenza o N. meningitidis no pueden faltar
 - 1.4-Todas las anteriores son válidas: Le propongo al oncohematologo las PC e iniciar tratamiento por ej con amoxicilina-clavulánico.

Caso Clínico TPH-1: Preguntas-1

- TPH-1: 16 años, TPH alogénico de DnE en 5^o año con EICH crónica severa e IS. Episodio de Fiebre sin foco claro:
 - 1.1- La EICH crónica y la IS implican un mayor riesgo infeccioso (asplenia, hipogamma leve, déficit funcional) ojo a los encapsulados, (vacuna completadas).
 - 1.2- Hemograma, BQ, HC, +/- Urocultivo, +/- tórax e iniciar Cobertura empírica frente a encapsulados.
 - 1.3-Aunque no se puede descartar otras infecciones (hongos, ..) dirigirse a cubrir *S. pneumoniae*, *H. influenza* o *N. meningitidis* no pueden faltar
 - 1.4-Todas las anteriores son válidas: Le propongo al onco-hematologo las PC e iniciar tratamiento por ej con amoxicilina-clavulánico.

A

Post-transplant Vaccination Schedule - Inactivated Vaccines: if eligible to begin vaccination at 6 months (1,6)							Start date:	09/15/16	Usual timing between each shot (and minimum interval between shots), months
Earliest start time post-transplant	Series 1 ≥ 6 m	Series 2 ≥ 8 m	Series 3 ≥ 10 m	Series 4 ≥ 12 m	Series 5 ≥ 14 m	Series 6 ≥ 16 m	Series 7 ≥ 18 m	≥ 24 m	
Influenzae (IV) (12) (September to March) (13)	< 9 yrs > 9 yrs	09/15/16	10/15/16						0, 1 (1)
Hemophilus influenzae type b		09/15/16	11/14/16	01/13/17	✓titers				0, 2, 4 (1)
Meningococcal quadrivalent vaccine (7)				01/13/17	03/14/17				0, 2 (2)
Meningococcal B vaccine (Bexsero) ≥ 10 yrs				01/13/17	03/14/17				0, 2 (1)
Pneumococcal-conjugate (Prevnar)		09/15/16	11/14/16	01/13/17	✓titers (2)	see (3)			0, 2, 4 (2)
Pneumococcal-polysaccharide (Pneumovax)						07/12/17	✓titers (2)		- (60)
Polio (IPV)				03/14/17	05/13/17	07/12/17			0, 2, 4 (1)
Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis (5)							✓titers (4)		0, 2, 4 (1)
	< 7 yrs (DTaP)			03/14/17	05/13/17	07/12/17			
	> 7 yrs (Tdap)			or 03/14/17			✓titers (4)		
	> 7 yrs (Td)				05/13/17	07/12/17	✓titers (4)		
Hepatitis A				03/14/17			09/10/17		0, 6 (6)
Hepatitis B				03/14/17	05/13/17		09/10/17	✓titers (6)	0, 1-2, 6 (1 after 1st, 2 after 2nd)
Human papilloma virus (Gardasil), 9-25 yrs				03/14/17	05/13/17		09/10/17		0, 2, 6 (2 after 1st, 4 after 2nd)

B

Post-transplant Vaccination Schedule - Live Vaccines: Not to begin vaccination before 24 months				Start date:	03/14/18	Usual timing between each shot (and minimum interval between shots), months
Usual time post-transplant	Contraindicated < 24 m	Series 1 ≥ 24 m	Series 2 ≥ 25 m	Series 3 ≥ 60 m		
Measles/Mumps/Rubella (MMR) uses the "2-1-8 Rule" (see FAQ 15)	No live vaccines are given until at least 2 years posttransplant and then only when certain other criteria are met as outlined in the left-hand column	03/14/18	04/13/18			Only children are given a 2nd dose at 1 month after 1st
Varicella-Zoster (Varivax) for seronegative ONLY and uses the "2-1-8 Rule" (see FAQ 19) First dose may be given with MMR		Not applicable	Not applicable			All age groups are given a 2nd dose given 1 month after 1st (9)
High-Titer Varicella-zoster (Zostavax) for seropositive ONLY and Adults > 60 y ONLY and "5-1-8 Rule" (see FAQ 19)				Not applicable		See also sFAQs 35-40

Caso ClínicoTPH-1: Evolución y resolución

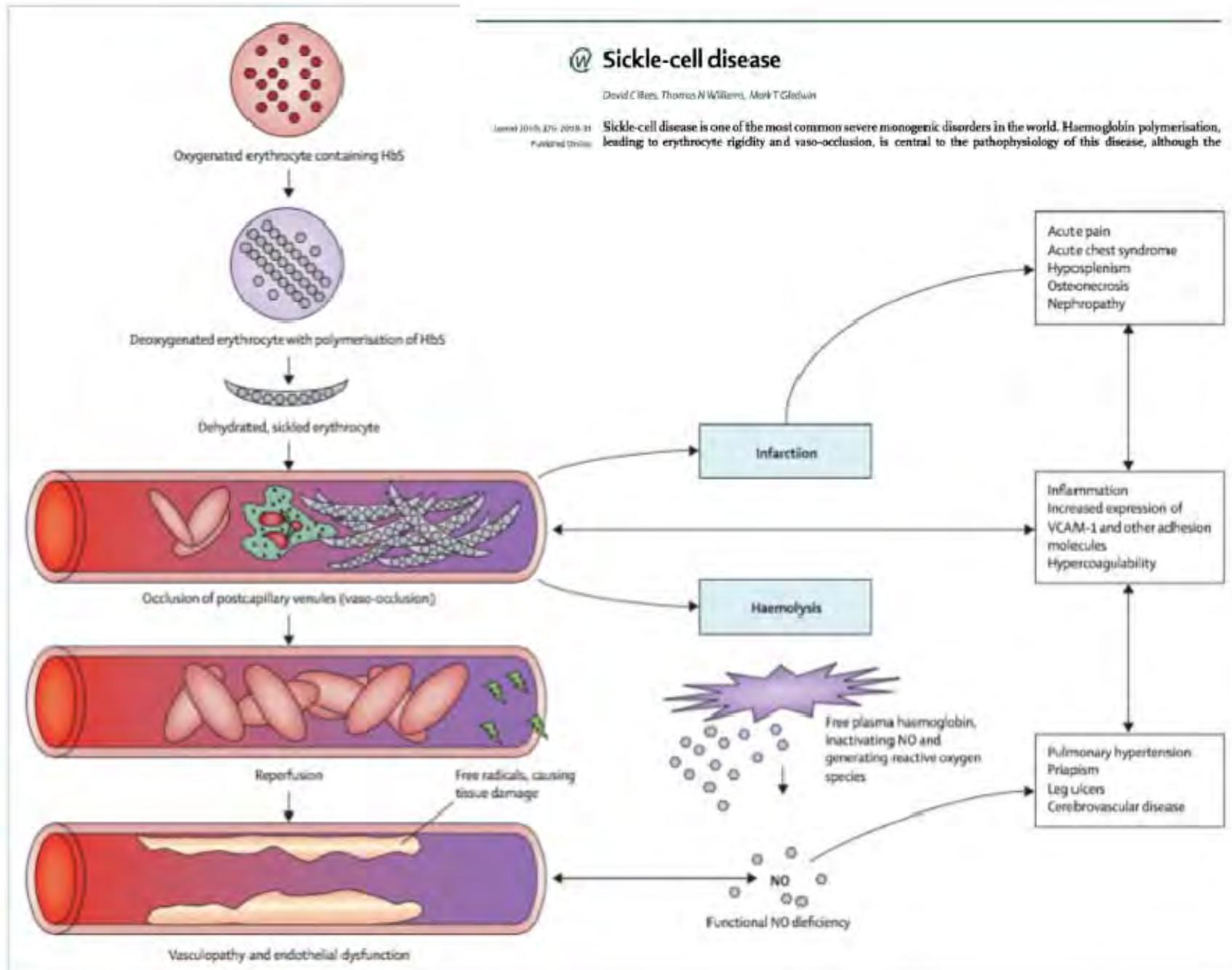
- Analítica 15:30 horas (17:21 horas): L: 7800 (RAN: 7680/mm³, Linfocitos: 110, monocitos 10); Hb: 15,4 gr/dl, Plaquetas: 150.000/mm³; Bioquímica: 3,80 mg/dl PCR (0,10-0,50), Tórax: normal
- 20:40 horas: Ag Neumococo en orina positivo, se añade Levofloxacino (Vacuna >12 meses previos- PPV23)
- 23:40 horas : Parada cardiorespiratoria, UCI, éxitus
- En HC 11/01/2010: S. pneumoniae S penicilina, Cefotaxima, Eritromicina, Vancomicina y Rifampicina.

Sickle-cell disease

David C Ribes, Thomas N Williams, Mark T Gladwin

Lancet 2016; 379: 2053-69
Published Online

Sickle-cell disease is one of the most common severe monogenic disorders in the world. Haemoglobin polymerisation, leading to erythrocyte rigidity and vaso-occlusion, is central to the pathophysiology of this disease, although the



Drepanocitosis Homocigota- Caso Clínico-1

- Diagnóstico en cribado neonata (Madrid): Drepanocitosis homocigota
- 6 años, (04/10/2015) Episodio Febril de 39,5° de 48 horas. En la anamnesis Abdominalgia difusa. Tratamiento: Penileven, Acfol.
- EF: T: 38°C, TA: 110/60, FC: 127, Saturación: 95%
- Analítica:
 - Hgr: L: 36.400 (83% Segmentados, 5% linfocitos, 10% monocitos); Hb: 6,2 gr/dl, plaquetas: 315.000/mm³
Reticulocitos: 14%
 - Bioquímica: bilirrubina total: 2,7 mg/dl (directa: 0,4 mg/dl),
LDH: 486 U/L, PCR: 12,2 mg/dL, PCT: 1,60 ng/mL
 - HbS: 86%, HbF: 7,8%

Drepanocitosis Homocigota- Caso Clínico-1 Preguntas:



- 1-Drepanocitosis homocigota y fiebre, dolor abdominal
- 1.1-Lo más prevalente es una GEA, medidas de confort, no es necesario ingreso. Tolera bien la Anemia.
- 2.2-La GEA, la Apendicitis y la infección urinaria son las posibilidades más prevalentes independientemente del contexto. EF y cultivos.
- 2.3-Prevalencia en mi comunidad de la Drepanocitosis baja , consultar, anda en Google hay Guía SEHOP 2010!
- 2.4-La presencia de fiebre asociada a dolor moderado- anemia- Leucocitosis implican ingreso para: hiperhidratación, antibioterapia e inspiración incentivada.

Drepanocitosis Homocigota- Caso Clínico-1 Preguntas:



- 1-Drepanocitosis homocigota y fiebre, dolor abdominal
- 1.1-Lo más prevalente es una GEA, medidas de confort, no es necesario ingreso. Tolera bien la Anemia.
- 2.2-La GEA, la Apendicitis y la infección urinaria son las posibilidades más prevalentes independientemente del contexto. EF y cultivos.
- 2.3-Prevalencia en mi comunidad de la Drepanocitosis baja , consultar, anda en Google hay Guía SEHOP 2010!
- 2.4-La presencia de fiebre asociada a dolor moderado- anemia- Leucocitosis implican ingreso para: hiperhidratación, antibioterapia e inspiración incentivada.

Drepanocitosis Homocigota- Caso Clínico-1 - Resolución del caso



- Se añade tos seca y mantiene fiebre
- Serologías , Hemocultivos, Urocultivo, LNF: Negativos
- Se diagnóstica de STA, Tratamiento con cefotaxima y azitromicina , oxigenoterapia y BD. Se transfunde 15 ml/kg CH.
- Inicia HU en en Octubre del 2015, desde entonces asintomática.

Nota: Se podrá manejar como "niño sano" si ha pasado >3 meses desde el fin del tratamiento QTP

¿ESTABLE?

NO

Sala de estabilización, ABC,
Pruebas*. Antibiótico IV

INGRESO UCIP

***Pruebas:**

- HRF, BQ, PCR, PCT, HC periférico y reservorio/CVC. Ampliar si inestable (Gasometría, coagulación...)
- Flutest + LNF si época epidémica
- Otras pruebas en función de clínica

NO

Pruebas* en el SUP
1ª dosis ATB empírico sin esperar a resultados

NEUTROPENIA $\leq 500/\text{mm}^3$, o $\leq 1,000/\text{mm}^3$ en descenso

SÍ

NEUTROPENIA FEBRIL CONFIRMADA DE ALTO RIESGO

NO

SÍ

INGRESO en
Oncología

Observación en Urgencias al menos 4 horas
• ALTA con ATB oral
• INGRESO si no tolera ATB oral

Contactará telefónico el siguiente día laborable
con Oncología Infntil para informar de episodio

ALTA sin antibiótico. Individualizar necesidad de INGRESO en función de resultados analíticos (especialmente si $PCT > 0.5 \text{ ng/mL}$), clínica (tolerancia oral,...) o condiciones domiciliarias

NO

INGRESO PRIORITARIO. Aviso urgente a celador, U. de Oncología Infantil y pediatra de guardia en planta/UCIP. Pruebas*: analítica en Oncología Infantil (ingreso con volantes). Órdenes pautadas desde Urgencias (1ª dosis de ATB empírico en Oncología Infantil sin esperar a resultados)

SÍ

CRITERIOS CLÍNICOS DE INGRESO
(PACIENTES DE ALTO RIESGO)

SÍ

NO

Observación en Urgencias
/ domicilio

AI SLAM I EN TO. Uso de mascarilla a <1 metro
Historia clínica y exploración física ¿Criterios de "fiebre"?

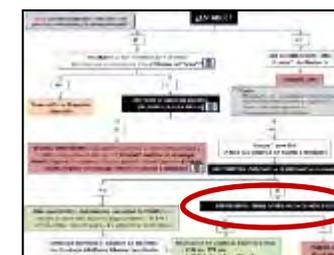
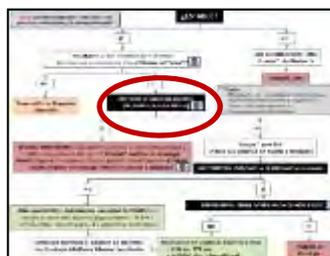
SÍ

Protocolo H. Cruces (Barakaldo)

Protocolo H. Cruces (Barakaldo)



Criterios clínicos de ingreso (pacientes de alto riesgo)



Episodio febril actual	TEP alterado/Inestabilidad hemodinámica (shock)
	Mucositis grave (interfiere con alimentación oral), dolor abdominal moderado-intenso, vómitos de repetición, diarrea, deshidratación
	Infección local del reservorio/CVC u otro dispositivo (válvulas, prótesis,...)
	Focalidad neurológica
	Distrés, hipoxemia y/o infiltrado pulmonar
	Fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$
Enfermedad de base y estado de la misma	≤ 1 año (lactantes)
	LLA en tratamientos de inducción o reinducción (antiguamente, intensificación)
	LMA durante todo el tratamiento
	Cualquiera tipo de Leucemia en recaída, o segundas Leucemias, o Síndromes mielodisplásicos (SMD)
	Linfomas no Hodgkin en inducción o en recaída
	Tumor sólido que haya recibido un ciclo de quimioterapia con alto potencial mielotóxico durante los 7 días antes de la consulta en SUP (ver)
	Trasplante de progenitores hematopoyéticos: ver
Analítica sanguínea hace <48 horas con ≤ 500 neutrófilos	

Criterios de riesgo si neutropenia confirmada

Neutrófilos $\leq 100/\text{mm}^3$

Monocitos $< 100/\text{mm}^3$ (= 0)

PCT > 0.5 ng/mL

PCR ≥ 9 mg/dL

Edad > 12 años

Protocolo HUMV

FIEBRE EN PERIODO DE NEUTROPENIA EN PACIENTE PEDIATRICO

DATOS INICIALES:

Número de paciente:

Nombre del paciente:

Código de Historia: Fecha de nacimiento:

Edad: años Sexo: 1. Masculino 2. Femenino

Enfermedad de base: Último ciclo recibido

Fecha:

Estratificación del riesgo inicial (establecer con el hematólogo): FN Alto riesgo Bajo riesgo

HORA DE ADMISION EM URGS PEDIATRICAS:

Exploración Física (REGISTRAR LO PATOLÓGICO)

ORL (incluir grado de mucositis) Neurológico Respiratorio

Digestivo: Otros (CVC, piel):

CONSTANTES TA: FC SAT O2 FR

a la hora TA: FC SAT O2 FR

HEMOGRAMA

Hb: g/dl Leucocitos: 10⁹/l Plaquetas: 10⁹/l Linfocitos %

Monocitos %

BIOQUIMICA: PCR PCT Otros (señalar si alterado):

HEMOCULTIVO DE CADA LUZ DEL CATETER:

UROCULTIVO (recordar que no debe retrasar El inicio del tratamiento)

OTROS (según foco clínico: exudado nasal, coprocultivo, clostridium difficile, Rx de tórax, Ecografía...)

Estratificación del riesgo final: FN Alto riesgo Bajo riesgo

TRATAMIENTO FN ALTO RIESGO: ESCOGE..... UNCIÓN FOCO CLÍNICO -COBERTURA DESEADA, AISLAMIENTO PREVIOS (con el hematólogo): señalar la opción elegida

- HORA DE ADMINISTRACION DE ANTIOTERAPIA:

- CEFEPIME (50mg/kg/8 horas) ó PIERACILINA TAZOACTAM (400mg/kg/8 h) O MEROPENEM (20MG/KG/8 horas)

Alergicos a penicilinas/cefalosporinas:

AÑADIR GLICOPEPTIDO si inestabilidad hemodinámica o foco muy evidente GP: Teicoplanina 10mg/kg las tres primeras dosis

AÑADIR AMINOGLUCOSIDO si inestabilidad hemodinámica: Amikacina:

TRATAMIENTO FN BAJO RIESGO:

Manejo ambulatorio inicial: Secuencia:

(consultar con el hematólogo)

Ciprofloxacilo + amoxicilina Amoxicilánico

Doxilina Levofloxacilo

Bibliografía

1- Lohmeyer et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic SCT. JCO 2012; sep 17.

2- Grack et al. First day step down to oral outpatient treatment versus continued standard treatment in children with cancer and low risk fever in neutropenia. A randomized controlled trial with the multicenter SPOC-2005 Protocol. Pediatr Blood Cancer 2012; 59:403-50.

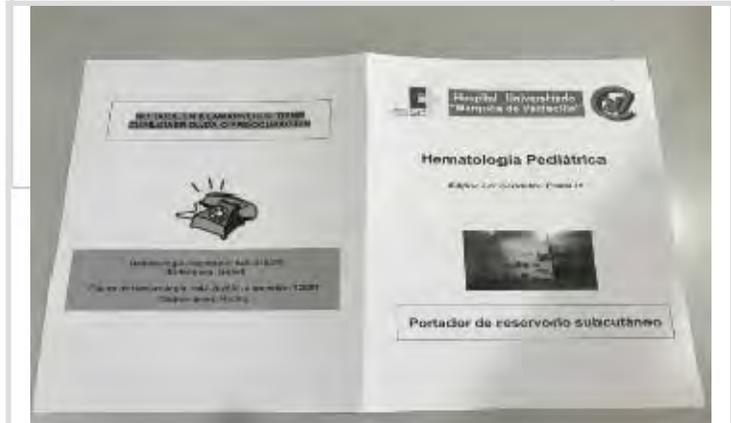
3- Song et al. Risk stratification in children with fever and neutropenia: A systematic review of prospective trials. Pediatr Infect Dis J. 2012;51:421-25.

4- Santolaya et al. diagnosis of bacteremia in febrile Neutropenic episodes in children with cancer: Microbiological and molecular approach. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 957-961

5- Thuffe et al. Advances in management of low risk febrile neutropenia. Curr Opin in Pediatr 2012 24:40-45

6- Marz et al. Outpatient and oral antibiotic management of low risk febrile neutropenia and of febrile children: a systematic review of prospective trials. Support Care Cancer 2012; 20:1135-1145.

7- Alexander et al. Prevention of bacterial infection in Pediatric Oncology: What do we know, what can we learn? Pediatr Blood Cancer 2012; 59:18-25.



Emergencias Oncológicas en Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Salamanca (2014)

NEUTROPENIA FEBRIL/SEPSIS NEUTROPÉNICA

- Infección: un pico febril $> 38^{\circ}\text{C}$
- Neutrófilos < 1000 (< 500 es grave)

Pacientes de alto riesgo

- Enf. Hematológicas malignas agudas (leucemias y linfomas).
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos (puede no tener cifra de neutrófilos baja).
- Pacientes con inmunosupresión crónica.
- Pacientes con catéter venoso central.

Presentación

- Nadir de neutrófilos generalmente tras 5 – 10 días de QT.
- Fiebre: el paciente puede estar afebril si la neutropenia es grave; importante valorar y monitorizar otros signos de infección (EG, FC, PCR, PCT, etc)

Exámenes complementarios

- EF meticulosa buscando foco infección (mucositis común)
- Hemograma, bq, con función renal y hepática, coagulador, PCR, PCT
- Hemocultivo de catéter central, urinocultivo y coprocultivo (con toxina de Clostridium difficile)
- Rx de tórax y virus respiratorios si clínica respiratoria

Microorganismos más frecuentes

- **Gram POS:** Staph (coagulasa +/-), Strep viridans, Enteroc, faecalis
- **Gram NEG:** E.coli, Klebsiella, Pseudomonas, Difteroides
- **Microorganismos atípicos:** hongos/parásitos si neutropenia > 96 h

Tratamiento antibiótico INMEDIATO

A) Si BEG y PCR < 4 y PCT $< 0'5$ y fiebre $< 38'5^{\circ}\text{C}$: Tazocel (100 mg/kg/6h) + Teicoplanina (10 mg/kg/dosis cada 12 h x 3 dosis, luego misma dosis cada 24h)

B) Si MEG o PCR > 4 o PCT $> 0'5$ o fiebre $> 38'5^{\circ}\text{C}$ o varios picos febriles: Meropenem (20mg/kg/8h) + Teicoplanina (10 mg/kg/dosis cada 12 h x 3 dosis, luego misma dosis cada 24 h) +/- Amikacina (15 – 20 mg/kg /24h)

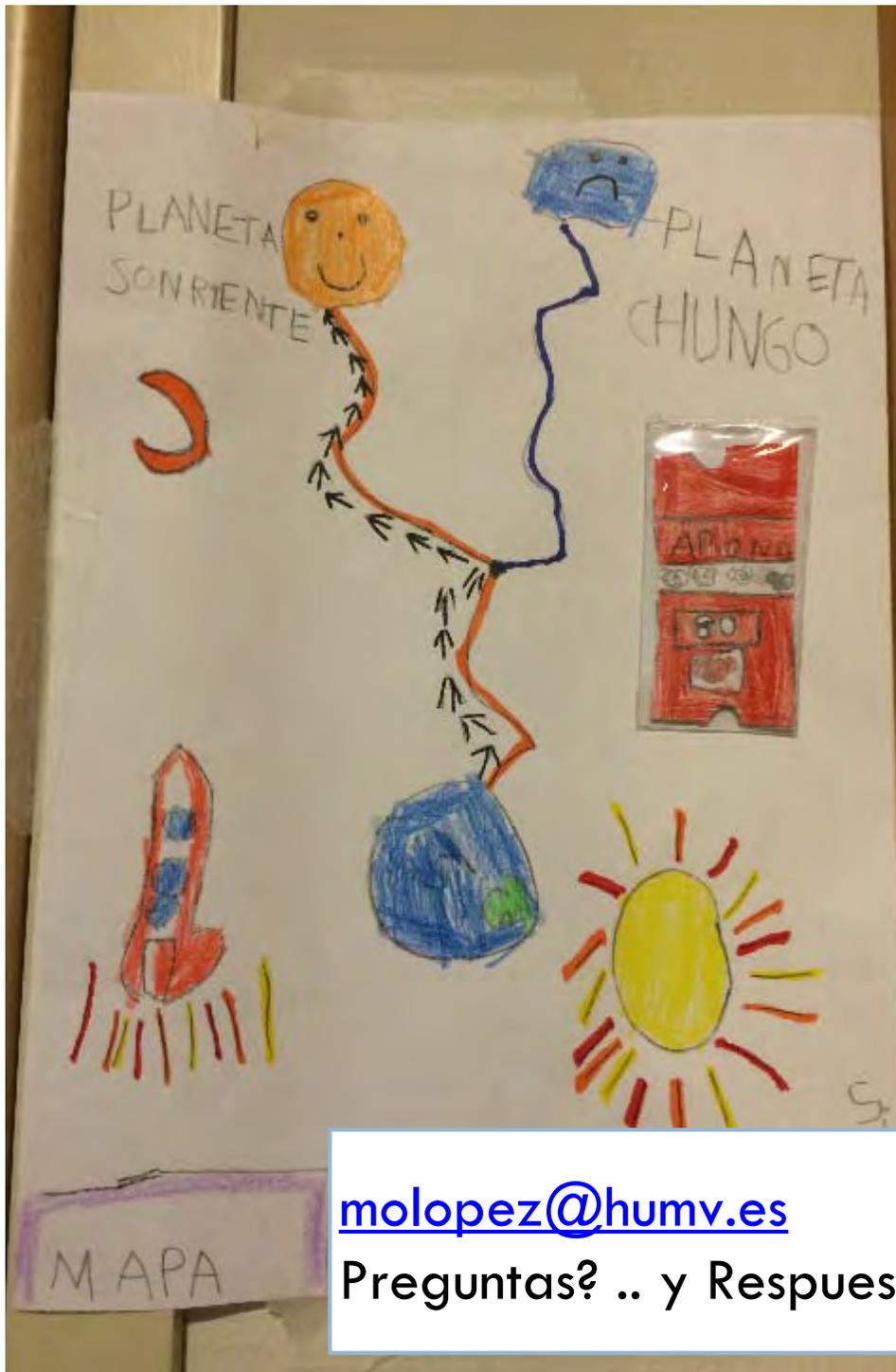
- G-CSF (5 mcg/kg/día) SC si neutropenia.
- Control analítico con PCR y PCT a las 24 horas.
- Si > 24 h febril o reactantes empeorando: cambiar a meropenem y valorar añadir amikacina.
- Si sospecha de infección fúngica o fiebre con NT > 5 días: añadir Amisome IV (3 mg/kg/24 h).
- Considerar la retirada del catéter si shock refractario, hemocultivos positivos > 96 h o sospecha de infección de zona de RSC

En caso de Shock séptico: CONTACTAR CON LICIP

- Generalmente responden a volumen SSF (comenzar a 20ml/kg)
- Antibióticos inmediatos
- Soporte inotrópico precoz:
 - 1ª línea: Dopamina a 5 – 10 mcg/kg (periférica)
 - 2ª línea: Noradrenalina (nueva vía femoral si el uso del CVC provoca inestabilidad).
- Oxigenoterapia/Ventilación no invasiva precoz
- Intubación si shock refractario o coma (considerar para la inducción el uso de ketamina 2 mg/kg IV).

Conclusiones (Take home messages)

- 1-EFN: Datos del paciente (enfermedad, fase del tratamiento, edad) y datos del Episodio (lógica)
 - ✦ Protocolos de actuación empleando reglas de decisión clínica y biomarcadores disponibles. Validar. Epidemiología del centro. Recursos. Objetivo: <1% MRinfeccion y TTA <60 minutos.
- Receptor de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos: Período del TPH, desarrollo de EICH aguda o cónica , inmunosupresión activa (CNI, CC, otros antiTNF alfaantiCD20) e inmunidad.
- Asplenia Funcional (encapsulados) y Drepanocitosis



molopez@humv.es

Preguntas? .. y Respuestas