Uso de antibióticos en el niño grave

Cristina Calvo Monge[1], Mikel Mendizábal Díez[2], Eider Oñate Vergara[1]
[1] UCIP. Hospital Universitario Donostia. Donostia
[2] UCIP. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

Calvo Monge C, Mendizábal Díez M, Oñate Vergara E. Uso de antibióticos en el niño grave. Protoc diagn ter pediatr. 2021;1:519-31.

RESUMEN

Presentamos el protocolo sobre el uso de antibióticos en el niño grave, elaborado por la Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos.

En este documento se revisa el tratamiento antimicrobiano de las infecciones graves en Pediatría. Estas son una de las causas más frecuentes de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos en nuestro medio. Tras revisar la evidencia científica disponible, se aporta una guía orientativa de tratamiento en diferentes escenarios clínicos con el objetivo de optimizar el uso de antibióticos.

Palabras clave: infección grave; antibióticos; Cuidados Intensivos Pediátricos; tratamiento; Pediatría.

Use of antibiotics in the seriously ill child

ABSTRACT

This is a Guideline of the Spanish Society of Paediatric Intensive Care (Sociedad Española de Cuidados Intensivos Pediátricos) on the use of antibiotics among critically ill children.

A review is presented on the antimicrobial treatment of childhood life-threatening infectious diseases. These diseases are one of the main reasons for non-elective admission to paediatric intensive care units. The different possible options are evaluated based on the best available scientific knowledge, and a number of evidence-based recommendations for antibiotic use in clinical practice are provided.

Key words: severe infection; antibiotics; Paediatric Intensive Care Unit; treatment; Paediatrics.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones graves son una de las causas más frecuentes de ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos en nuestro medio[1]. Además, aunque los pacientes no presenten infecciones graves en el momento del ingreso, existe la posibilidad de que contraigan una infección nosocomial durante este (5,3% en el registro ENVIN [Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva] Pediátrico en 2018). El uso de tratamiento antimicrobiano de forma precoz en las infecciones graves es esencial para mejorar la morbimortalidad de estos pacientes[2].

El uso de antibióticos ha transformado la práctica médica, consiguiendo curar enfermedades que previamente eran letales y haciendo posible avances médicos como el trasplante de órganos o el uso de quimioterapia para el tratamiento del cáncer. El uso precoz de antibióticos puede salvar vidas, sin embargo, el 30% de los antimicrobianos prescritos en hospitales de EE. UU. son innecesarios o subóptimos[3].

Los programas de optimización de uso de antibióticos (PROA) son necesarios para tratar infecciones de forma eficaz, proteger al paciente de los daños provocados por el uso de antibióticos y combatir la resistencia antimicrobiana[4].

2. GUÍA ORIENTATIVA EN DIFERENTES ESCENARIOS CLÍNICOS

2.1. Sepsis

2.1.1. Neonatos

Bacilos Gram negativos (BGN), listeria y estreptococo grupo B (EGB): ampicilina + cefotaxima.

Alternativa: ampicilina + gentamicina (si se descarta afectación meníngea). Si se sospecha germen resistente a meticilina, añadir vancomicina. Considerar la asociación de aciclovir si existe sospecha clínica de virus de herpes simple (VHS)[5].

2.1.2. Niños > de 1 mes

N. meningitidis, *S. pneumoniae*, *S. aureus* (*H. influenzae* raro): ceftriaxona o cefotaxima.

Añadir vancomicina si existe una alta prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) o neumococo resistente a cefalosporinas.

2.1.3. Neutropénicos (<500/mm³)

- Empírico monoterapia (de elección): cefalosporinas antipseudomonas de cuarta generación (cefepime) o carbapenem de espectro extendido (meropenem o imipenem/cilastatina) o combinación de penicilina de espectro extendido/inhibidor de betalactamasa (piperacilina-tazobactam)[6].

- Terapia combinada: asociar al agente antipseudomonas un aminoglucósido +/- vancomicina. Reservar esta terapia para pacientes clínicamente inestables con sospecha de infección resistente o centros con alta tasa de resistencia[6].

2.1.4. Shock tóxico

El tratamiento empírico debe incluir clindamicina para disminuir la producción de toxina[7].

- Estreptocócico: penicilina G + clindamicina.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en www.aeped.es/protocolos/
ISSN 2171-8172

- Estafilocócico: cloxacilina o vancomicina (si sospecha SAMR) + clindamicina.

Añadir inmunoglobulina IV: 1 g/kg en día 1, seguido de 0,5 g/kg los días 2 y 3[7].

2.2. Sistema nervioso central

2.2.1. Meningitis

- **Niños <1 mes:** ampicilina + cefotaxima.

- **Niños >1 mes:** cefotaxima + vancomicina. Valorar dexametasona IV a 0,6 mg/kg/día en 4 dosis durante 2-4 días en toda meningitis bacteriana no meningocócica en **mayores de 6 semanas**; es efectiva si se administra antes o junto a la primera dosis de antibiótico. Aunque estudios previos no observaban beneficios fuera de la causada por Hib (*Haemophilus influenzae*), la última revisión Cochrane recomienda su uso solo en países desarrollados, ya que disminuye de forma significativa la pérdida auditiva y las secuelas neurológicas, y además reduce la mortalidad en adultos en las meningitis causadas por neumococo[8].

La dexametasona también disminuye la mortalidad y las secuelas neurológicas en la meningitis tuberculosa[9].

- **Neuroquirúrgicos o portadores de válvula de derivación ventriculoperitoneal (VDVP) / trauma craneal con herida penetrante:** vancomicina + cefalosporinas de 3.ª generación ± aminoglucósido (gentamicina o amikacina). Alternativa: vancomicina + cefepime o meropemen o ceftazidima.

2.2.2. Absceso cerebral

Cefotaxima + vancomicina + metronidazol.

2.2.3. Encefalitis

Tratamiento empírico con aciclovir + cefotaxima + azitromicina hasta obtener resultados microbiológicos.

2.3. Infecciones oculares

2.3.1. Celulitis orbitaria

Vancomicina + ceftriaxona o cefotaxima. Valorar la asociación de metronidazol si existe la posibilidad de implicación de anaerobios o patología intracraneal asociada.

2.3.2. Endoftalmitis

Vancomicina + ceftazidima.

2.4. Infecciones ORL

2.4.1. Mastoiditis

Cefalosporinas de 3.ª generación IV o amoxicilina-clavulánico IV.

2.4.2. Sinusitis

Cefalosporinas de 3.ª generación IV o amoxicilina-clavulánico IV. Nosocomial: ceftazidima + aminoglucósidos.

2.4.3. Epiglotitis

Cefalosporinas de 3.ª generación IV + agente antiestafilocócico (vancomicina si existe sepsis asociada o alta tasa de SAMR).

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

2.5. Pulmón

2.5.1. Bronquiolitis[10]

- **Niños <1 mes**: si hay sospecha de coinfección bacteriana (clínico-analítica), cefotaxima + ampicilina. Desescalar a amoxicilina-clavulánico en +/- 48 h si presenta cultivos negativos y evolución favorable.

- **Niños >1 mes**: si hay sospecha de coinfección bacteriana (clínico-analítica), amoxicilina- clavulánico.

2.5.2. Neumonía

- **Niños <1 mes**

  – **Precoz (<6 días)**: EGB, listeria, bacilos Gram negativos, ampicilina + gentamicina[11]. Considerar añadir eritromicina por riesgo de *Chlamydia trachomatis*.

  – **Tardía (>6 días)**: *S. epidemidis*, SAMR, bacilos Gram negativos, vancomicina + amikacina.

- **Niños >1 mes**

  – **Neumonía adquirida en la comunidad (NAC)**[12]**:** ampicilina o cefalosporina de 3.ª generación. De elección, cefalosporinas de 3.ª generación si <12 meses o inmunización incompleta frente a gérmenes productores de betalactamasa (*H. influenzae) y M. catarrhalis* o enfermedad grave. Valorar la asociación de vancomicina si existe sospecha de resistencia a cefalosporinas. Asociar macrólido si existe sospecha de **neumonía atípica.**

  – **Neumonía complicada**[13] (derrame pleural paraneumónico, absceso pulmonar): cefotaxima o ceftriaxona + clindamicina.

  – Valorar la sustitución de clindamicina por vancomicina si hay sospecha de *S. aureus* resistente a clindamicina.

  – **Neumonía nosocomial:** aminoglucósido (gentamicina o amikacina) + uno de los siguientes: piperacilina-tazobactam, meropenem, ceftazidima o cefepime.

  – Valorar asociar vancomicina al tratamiento empírico si riesgo de SAMR.

  – **Neumonía por aspiración:**

    ◦ Adquirido en la comunidad: clindamicina IV o amoxicilina-clavulánico IV.

    ◦ Nosocomial: meropenem IV o piperacilina-tazobactam IV.

  – **Fibrosis quística:** valorar antibioterapia según microorganismos patógenos aislados en último cultivo.

    ◦ Ceftazidima + vancomicina (SAMR).

2.6. Tracto urinario

2.6.1. Pielonefritis aguda

- **Niños <1 mes:** ampicilina + gentamicina.

- **Niños >1 mes:** cefalosporinas de 3.ª generación (cefotaxima, ceftriaxona). Si existe sospecha de infección por *Enterococcus* (sondaje vesical, instrumentación de la vía urinaria, anomalías anatómicas), asociar ampicilina.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

2.7. Corazón

2.7.1. Endocarditis infecciosa (EI)[14]

- **Tratamiento empírico (germen desconocido, a la espera de la identificación del microorganismo causal)**
  - EI sobre válvula nativa o sobre válvula protésica tardía (≥12 meses poscirugía): estafilococos, estreptococos, HACEK (*Haemophilus spp.*, *Aggregatibacter spp.*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* y *Kingella spp.*) y *Bartonella*.
    - Ampicicilina + cloxacilina + gentamicina.
    - Si intolerancia a betalactámicos: vancomicina + gentamicina.
  - EI sobre válvula protésica precoz (<12 meses poscirugía) o EI nosocomial: SAMR y patógenos Gram negativos ≠ HACEK: vancomicina + gentamicina + rifampicina.

    La rifampicina solo debe usarse en las infecciones por cuerpo extraño como la EVP después de 3-5 días de terapia antibiótica efectiva, una vez que se ha eliminado la bacteriemia. Esta recomendación se basa en el probable efecto antagonista de las combinaciones antibióticas con rifampicina contra las bacterias planctónicas/duplicadoras, la sinergia observada contra las bacterias inactivas en las biopelículas y la prevención de variantes resistentes a la rifampicina.
- **Tratamiento etiológico sobre válvula nativa**
  - Estreptococos orales y del grupo *Streptococcus bovis*.
    - Sensibles a la penicilina (CMI ≤0,125 µg/ml): penicilina G sódica o ceftriaxona EV 4 semanas.
    - Resistencia intermedia a penicilina (CMI 0,125-2 µg/ml): penicilina G sódica o ceftriaxona 4 semanas + gentamicina las 2 primeras semanas.
    - Resistentes a penicilina (CMI >4 µg/ml): vancomicina + gentamicina 6 semanas.
  - *Enterococcus*.
    - Ampicilina (4-6 semanas) + gentamicina (2-6 semanas) si existe sensibilidad a gentamicina.
    - Ampicilina + ceftriaxona 6 semanas si hay resistencia a gentamicina (esta combinación no es sensible contra *E. faecium*).
    - Vancomicina + gentamicina si presenta intolerancia a betalactámicos.
  - Estafilococos.
    - Sensibles a meticilina: cloxacilina.
    - Resistente a meticilina o alérgico a betalactámico: vancomicina +/- gentamicina.
    - Sensibilidad disminuida a vancomicina (CMI >1 µg/ml): daptomicina + fosfomicina.
  - HACEK.
  - Ceftriaxona 4 semanas. Si se confirma sensibilidad a ampicilina + gentamicina 4-6 semanas.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

- **Tratamiento etiológico sobre válvula protésica**
  - Estreptococos orales y del grupo *Streptococcus bovis*.

    Igual que para válvula nativa, pero 6-8 semanas.
  - Estafilococos.
    - Sensible a meticilina: cloxacilina + rifampicina (>6 semanas) + gentamicina (2 semanas).
    - Resistente a meticilina: vancomicina + rifampicina (>6 semanas) + gentamicina (2 semanas).

2.7.2. Pericarditis purulenta

Drenaje y tratamiento antibiótico con vancomicina + cefotaxima o ceftriaxona.

Asociar fluconazol al tratamiento empírico si inmunodepresión, ingreso reciente en UCIP o tratamiento antibiótico de amplio espectro.

2.8. Abdomen

2.8.1. Colitis pseudomembranosa[15]

- Si la vía oral es posible: vancomicina por vía oral (vo) o por sonda nasogástrica (SNG).
- Si no es posible vía oral: metronidazol IV + vancomicina SNG +/- instilación rectal de vancomicina.

2.8.2. Peritonitis espontánea bacteriana

Iniciar tratamiento empírico con cefotaxima y modificar en función de la evolución clínica y resultados microbiológicos.

2.8.3. Peritonitis secundaria

Ampicilina + gentamicina + metronidazol o amoxicilina-clavulánico + gentamicina.

Modificar en función de la evolución clínica y de los resultados microbiológicos.

2.8.4. Peritonitis relacionada con catéter de diálisis peritoneal

De elección la vía IP si es posible.

Tratamiento empírico: ceftazidima + cefazolina (vancomicina si hay sospecha de SAMR o *Enterococcus spp.*).

2.8.5. Absceso hepático

Cefotaxima + metronidazol.

2.9. Mediastino

2.9.1. Mediastinitis

Tratamiento quirúrgico y antibioterapia empírica precoz que incluya cobertura de *Staphylococcus spp* y bacilos Gram negativos (mediastinitis poscirugía), *Streptococcus* grupo A, *S.aureus* y anaerobios del tracto respiratorio (mediastinitis secundaria a infección retrofaríngea, traumatismo, patología esofagogástrica).

- **Poscirugía cardiotorácica**: cefalosporinas 3.ª generación + vancomicina. Asociar tratamiento antifúngico si presenta mala evolución o si existe sospecha de mediastinitis por Candida.
- **Resto de etiologías**: cefalosporinas de 3.ª generación + clindamicina. Si presenta mala evolución o enfermedad grave, asociar vancomicina.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

3. RESUMEN DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN NIÑO GRAVE

Patología	Germen más frecuente	Tratamiento antibiótico
Sepsis		
• Neonatos	BGN, listeria, EGB	Ampicilina + gentamicina
• >1 mes	*N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*	Cefotaxima o ceftriaxona +/- vancomicina
• Neutropénicos	Cubrir pseudomonas	Cefepime o meropenem o piperacilina-tazobactam
***Shock* tóxico**	Estreptocócico Estafilocócico	Penicilina G + clindamicina** Cloxacilina o vancomicina (si sospecha MRSA) + clindamicina** ** Añadir IgIV
Meningitis		
• <1 mes	EGB, *E. coli*, otros bacilos entéricos	Ampicilina + cefotaxima
• >1 mes	*S. pneumoniae* y *N. meningitidis*	Cefotaxima + vancomicina
• Neuroquirúrgicos/TCE trauma penetrante	BGN (pseudomonas), SCN, *S. aureus*	Vancomicina + cefalosporinas 3.ª generación ± aminoglucósido
Absceso cerebral	Similar a meningitis, cubrir anaerobios	Cefotaxima + vancomicina + metronidazol
Encefalitis	Lo más frecuente virus (enterovirus, VHS, CMV, VEB) Bacterias (mycoplasma, listeria, TBC, etc.)	Aciclovir + cefotaxima + azitromicina
Celulitis orbitaria	*S. aureus* y estreptococos	Vancomicina + cefalosporinas 3.ª generación ± metronidazol si sospecha anaerobios o patología intracraneal
Endoftalmitis	*Staphylococccus spp.* (el más frecuente *S. epidermidis*) y *Streptococcus spp,* bacilos Gram positivos como *Bacillus spp.* o *Clostridium perfringens*, y bacilos Gram negativos como *Pseudomonas aeruginosa*	Vancomicina + ceftazidima
Mastoiditis	*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y *Staphylococcus aureus*	Cefalosporinas de 3.ª generación IV o amoxicilina-clavulánico IV
Sinusitis	*Haemophilus influenzae* (no tipable), *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*	Cefalosporinas de 3.ª generación IV o amoxicilina-clavulánico IV
Epiglotitis	*Haemophilus influenzae* tipo b (previo a vacunación), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus* grupo A, *Staphylococcus aureus*	Cefalosporinas de 3.ª generación IV + agente antiestafilocócico (vancomicina si sepsis asociada o alta tasa de MRSA)
Bronquiolitis		
• <1 mes	Mismos gérmenes que sepsis	Si sospecha de coinfección bacteriana: cefotaxima + ampicilina
• >1 mes	*Streptococcus pneumoniae*	Si sospecha de coinfección bacteriana: amoxicilina- clavulánico

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

Neumonía		
• <1 mes	EGB, listeria, bacilos Gram negativos	Ampicilina + gentamicina
<6 días	S. epidemidis, MRSA, bacilos Gram negativos	Vancomicina + amikacina
> 6 días		
• > 1 mes		
NAC	*Streptococcus pneumoniae*	Ampicilina o cefalosporinas 3.ª (+/- vancomicina si sospecha resistente cefalosporinas) Asociar macrólido si sospecha atípica
Complicada	*Streptococcus pneumoniae, S. aureus*	Cefotaxima o ceftriaxona + clindamicina. Valorar sustituir clindamicina por vancomicina si sospecha *S. aureus* resistente a clindamicina
Nosocomial	*S. aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y anaerobios	Aminoglucósido + 1 de los siguientes: piperacilina-tazobactam, o meropenem, ceftazidima o cefepime. Valorar asociar vancomicina si riesgo MRSA
Aspirativa		
NAC	Cubrir anaerobios orales	Clindamicina amoxicilina-clavulánico
Nosocomial	Cubrir BGN inusuales como *Klebsiella pneumoniae*	Meropenem o piperacilina-tazobactam
Fibrosis quística	Valorar antibioterapia según microorganismos patógenos aislados en último cultivo	Ceftazidima + vancomicina (MRSA)
Pielonefritis		
• <1 mes	Gérmenes igual que sepsis	Ampicilina + gentamicina
• >1 mes	Más frecuente *E. coli*	Cefalosporinas de 3.ª generación +/- ampicilina si sospecha de *Enterococcus*
Endocarditis infecciosa		
• El sobre **válvula nativa** o sobre válvula protésica tardía (≥12 meses poscirugía)	Estafilococos, estreptococos, HACEK y *Bartonella*	Ampicicilina + cloxacilina + gentamicina
• Sobre **válvula protésica precoz** (<12 meses poscirugía) o EI nosocomial	MRSA y patógenos Gram negativos ≠ HACEK	Vancomicina + gentamicina + rifampicina
Pericarditis purulenta	*S. aureus, S. pneumoniae*	Vancomicina + cefotaxima o ceftriaxona
Colitis pseudomembranosa	Clostridium difficile	Vancomicina VO
Peritonitis espontánea bacteriana	S. pneumoniae	Cefotaxima
Peritonitis secundaria	BGN, enterobacterias, anaerobios	Ampicilina + gentamicina + metronidazol o Amoxicilina- clavulánico + gentamicina
Peritonitis asociada a catéter de diálisis peritoneal	Bacilos Gram + (SCN lo más frecuente) y bacilos Gram negativos	Ceftazidima + cefazolina (vancomicina si sospecha MRSA o *Enterococcus spp.*)
Absceso hepático	Polimicrobiana (especies entéricas y anaerobias)	Cefotaxima + metronidazol
Mediastinitis	*Staphylococccus spp,* bacilos Gram negativos, *Streptococcus* grupo A, *S. aureus* y anaerobios del tracto respiratorio	Cefalosporinas 3.ª generación + vancomicina (poscirugía) Cefalosporinas 3.ª generación + clindamicina +/- vancomicina

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

4. ANTIBIOTERAPIA EN INMUNODEPRIMIDOS

4.1. Fiebre sin foco en niños con neutropenia

La aproximación a un niño con fiebre y neutropenia es similar tanto si la causa es o no secundaria a quimioterapia.

4.1.1 Definiciones

- Neutropenia: neutrofilos totales <1500/ul.
- Neutropenia grave: <500/ul; máximo riesgo: ≤100/ul.

Factores de riesgo:

- Neutrófilos <100/ul.
- Duración neutropenia >10-14 días.
- Disrupción barrera mucocutánea.
- Alteración inmunidad celular y humoral.
- Fiebre: ≥38,3 °C o ≥38 °C durante >1 hora o en dos momentos en un periodo de 12 h.

4.1.2 Diagnóstico

- Cultivo vía central (cada lumen) + periférico si es posible[16]. Repetir hemocultivos si fiebre persistente.
- Urocultivo (no retrasar inicio de antibioterapia). Otros cultivos según sospecha diagnóstica.
- Radiografía de tórax si signos o síntomas respiratorios.

4.1.3 Tratamiento empírico inicial[17-19]

Tratamiento precoz con antibióticos de amplio espectro en pacientes de alto riesgo.

- **Monoterapia.** De elección si presenta fiebre no complicada. Antibiótico de amplio espectro con un B lactámico antipseudomonas, cefalosporinas de 4.ª generación o carbapenems[20-21].
- **Tratamiento combinado**. De elección si existe alto riesgo de resistencias bacterianas o si presenta inestabilidad hemodinámica. Añadir un glicopéptido para cubrir Gram positivos (si catéter o dispositivo implantable) u otro antibiótico contra Gram negativos (por ejemplo, aminoglucósidos).

En pacientes de bajo riesgo, considerar manejo inicial o posterior desescalado a tratamiento extrahospitalario u oral según situación clínica[20-21].

4.1.4. Continuación del tratamiento

- **Modificación de tratamiento**[21]

  Individualizar tratamiento empírico y **modificar** si:

  – Respuesta adecuada a tratamiento empírico combinado: desescalado a monoterapia a las 24-72 h si no hay indicación especifica microbiológica.

  – Si estabilidad clínica, **no modificar** y escalar tratamiento solo por fiebre persistente[21].

  – Si fiebre persistente e inestabilidad clínica, escalar tratamiento antibiótico añadiendo

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

al tratamiento empírico otro antibiótico que incluya cobertura para bacterias Gram negativas resistentes, Gram positivas y contra anaerobios.

- **Finalización del tratamiento antibiótico**[21]

  – Retirar tratamiento antibiótico empírico. Si los cultivos son negativos a las 48 h, el paciente se mantiene afebril en las últimas 24 h y existe evidencia de recuperación hematológica.

  – En pacientes con fiebre y neutropenia de bajo riesgo considerar la retirada del tratamiento antibiótico empírico a las 72 h si los cultivos son negativos y el paciente se mantiene afebril en las últimas 24 h independientemente de su estado de recuperación hematológica siempre que se pueda garantizar su seguimiento clínico posterior.

4.1.5. Tratamiento antifúngico[21]

- **Estratificación de riesgo**

Los pacientes con alto riesgo de tener una infección fúngica invasiva (IFI) son aquellos con:

  – Leucemia mieloide aguda (LMA), leucemia linfoblástica aguda (LLA) de alto riesgo, recidiva de leucemia aguda o pacientes con trasplante alogénico.

  – Neutropenia prolongada.

  – Bajo tratamiento con corticosteroides a altas dosis.

- **Evaluación y diagnóstico**

En cuanto al uso de biomarcadores para guiar la terapia antifúngica empírica en fiebre y neutropenia prolongada (³96 horas) en pacientes con alto riesgo de tener una infección fúngica invasiva (IFI):

  – El galactomanano sérico tiene poco valor predictivo positivo por lo que no se recomienda su uso; el valor predictivo negativo es alto pero poco útil ya que no excluye otras infecciones fúngicas diferentes a los *aspergillus*.

  – No se recomienda usar el β-D-glucano para guiar la terapia empírica antifúngica debido a que tiene bajo valor predictivo positivo y todavía no hay suficiente evidencia científica.

  – No se recomienda el uso de los test de PCR fúngica, debido a su bajo valor predictivo positivo; el valor predictivo negativo no es lo suficientemente alto para tener utilidad clínica. Los test PCR no están todavía estandarizados.

En cuanto a las pruebas de imagen para evaluar la fiebre y neutropenia prolongada (³96 horas) en pacientes con alto riesgo de IFI:

  – Se recomienda realizar tomografía computarizada (TC) pulmonar ya que la localización pulmonar es la más frecuente. El momento óptimo para realizarla o repetirla no se conoce.

  – Considerar realizar una prueba de imagen en los pacientes aunque no tengan

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

signos o síntomas abdominales. La ecografía, al estar más disponible y no radiar, es preferible frente a TC o resonancia magnética (RM).

– No considerar TC sinusal de rutina si no hay signos locales de infección. La prueba de imagen sinusal suele estar frecuentemente alterada en la fiebre y en la neutropenia prolongada sin poder distinguir si es secundaria a una IFI.

- **Tratamiento:**

  – En pacientes de alto riesgo de IFI con fiebre y neutropenia prolongada (³96 horas) sin respuesta a antibióticos de amplio espectro se recomienda iniciar caspofungina o anfotericina B liposomal como terapia empírica antifúngica.

  – En pacientes con bajo riesgo de IFI con fiebre y neutropenia prolongada (³96 horas) considerar suspender la terapia empírica antifúngica.

4.2. Tratamiento específico

4.2.1. Neumonía o infección respiratoria[22]

- La infección respiratoria es la causa más frecuente de infección documentada en estos pacientes.

- Debemos cubrir gérmenes Gram positivos y Gram negativos.

- Importante realizar estudio de imagen precoz (valorando TACAR) y recoger cultivos e incluso valorar lavado broncoalveolar.

- Iniciaremos tratamiento empírico precoz: cloxacilina o glicopéptido (vancomicina o teicoplanina) + cefalosporina de 3.ª generación (ceftazidima si pseudomona aeruginosa) o cefepime 150 mg/kg/día + aminoglucósido (amikacina). Alternativa: imipenem o meropenem.

En pacientes con factores de riesgo para infección fúngica invasiva (IFI) añadir tratamiento antifúngico precoz con anfotericina B liposomal, azoles (paciente estable sin uso previo de azoles) o equinocandinas (paciente inestable o con uso previo de azoles).

- En trasplantados, neoplasias hematológicas y pacientes con sida se debe valorar añadir terapia antiviral y contra *P. jiroveci*, desde el principio o en cuanto se sospeche. En este último caso se iniciará tratamiento con trimetoprim (TMP)/sulfametoxazol (SMX) (20 mg de TMP / 100 mg SMX/kg/día, dividido cada 6 h iv la primera semana y oral durante 2 semanas más) y posteriormente precisarán tratamiento profiláctico.

- Si neumonía intersticial, valorar la asociación de macrólido y TMP-SMX (20 mg/kg/día iv cada 6 h).

4.2.2. Enterocolitis-tiflitis e infecciones perirectales

Se recomienda cubrir anaerobios y Gram negativos (especialmente pseudomona aeruginosa); carbapenem, o cefepima asociado a clindamicina o metronidazol.

Indicación de cirugía: resección y ostomía de descarga si existe perforación.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

4.2.3. Mucositis graves

Se recomienda cubrir anaerobios y Gram negativos (especialmente pseudomona aeruginosa); carbapenem, o cefepima asociado a clindamicina o metronidazol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boeddha NP, Schlapbach LJ, Driessen GJ, Herberg JA, Rivero-Calle I; EUCLIDS consortium; *et al*. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). Crit Care. 2018;22(1):143.

2. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, *et al*. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. Pediatr Crit Care Med. 2020;21(2):e52-e106.

3. Fridkin SK, Baggs J, Fagan R, Magill S, Pollack LA; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); *et al*. Vital signs: improving antibiotic use among hospitalized patients. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63(9):194-200.

4. Davey P, Marwick CA, Scott CL, Charani E, McNeil K, Brown E, *et al*. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. Cochrane Database Syst Rev. 2017;2(2):CD003543.

5. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS; Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases Red Book® 2018.

6. 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; 35:2082-2094.

7. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang SJ, Curtis N, Andrews R. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group a streptococcal infections. Clin Infect Dis. 2014;59:358-365.

8. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, Van de Beek D. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015;9:CD004405.

9. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD002244.

10. Bacteremia in Children Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Infection. Cebey-López M, Pardo-Seco J, Gómez-Carballa A, Martinón-Torres N, Martinón-Sánchez JM; GENDRES network; *et al*. PLoS One. 2016;11(2):e0146599.

11. American Academy of Pediatrics. Tables of antibacterial drug dosages. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (eds.), Red Book 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31.ª edición. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. p.914.

12. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER;Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America, *et al*. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;53(7): e25..

13. Sandora TJ, Harper MB. Pneumonia in hospitalized children. Pediatr Clin North Am. 2005;52(4):1059.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172

14. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP; ESC Scientific Document Group; *et al*. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). Eur Heart J. 2015;36(44):3075-3128.

15. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, *et al*. Clinical practice guidelines for clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018;66(7):e1.

16. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ; Infectious Diseases Society of America; American College of Critical Care Medicine; Society for Healthcare Epidemiology of America; *et al*. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection. Clin infect Dis. 2001;32:1249-1272.

17. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, *et al*. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis. 2002;34:730.

18. Link H, Böhme A, Cornely OA, Höffken K; Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO); Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society); *et al*. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German society of Hematology and Oncology (DGHO). Ann Hematol. 2003; 82:S105-S117.

19. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI; Infectious Diseases Society of America; *et al*. IDSA Guidelines: Clinical Practice Guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2011;52 (4):e56-e93.

20. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F; International Pediatric Fever and Neutropenia Guideline Panel; *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;30:4427-4438.

21. 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 Clinic Oncol. 2017;35(18):2082-2094.

22. Cohen-Wolkowiez M, Moran C, Benjamin DK Jr, Smith PB. Pediatric antifungal agents. Curr Opin Infect Dis. 2009;22:553-558.

23. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, *et al*. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;62:e1-50.

24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, *et al*. IDSA guidelines management of candidiasis (2009). Clin Infect Dis. 2009; 48:503.

25. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, *et al*. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016;63:e1-60.

©Asociación Española de Pediatría. Prohibida la reproducción de los contenidos sin la autorización correspondiente.
Protocolos actualizados al año 2021. Consulte condiciones de uso y posibles nuevas actualizaciones en **www.aeped.es/protocolos/**
ISSN 2171-8172