

Eficacia y seguridad del tratamiento empírico con piperacilina/tazobactan como monoterapia en episodios de neutropenia y fiebre en niños con cáncer: revisión sistemática y meta-análisis

Efficacy and safety of empirical treatment with piperacillin/tazobactan as monotherapy in episodes of neutropenia and fever in children with cancer: systematic review and meta-analysis

María Teresa Rosanova¹, Leticia Cuellar-Pompa.² y Roberto Lede³

¹Servicio de Control Epidemiológico e Infectología, Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan, Bs. Aires, Argentina.

²Instituto de Investigación en Cuidados. Colegio Oficial de Enfermeros de Santa Cruz de Tenerife. España.

³Universidad Abierta Interamericana, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Argentina.

Conflictos de interés: ninguno.

Financiamiento: Ninguno.

Recibido: 20 de abril de 2021 / Aceptado: 21 de julio de 2021

Resumen

Introducción: La neutropenia febril en niños con patología onco-hematológica requiere un tratamiento empírico precoz y adecuado. Esta revisión sistemática se realizó para evaluar si piperacilina/tazobactam (PTZ) monoterapia es más efectiva y segura que los comparadores, en niños con episodios de neutropenia febril de causa oncológica. **Material y Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica en Embase, MEDLINE utilizando los términos de búsqueda (('febrile neutropenia' OR hemato oncology OR haemato oncology OR 'immunocompromised host' OR 'immunocompromised patient' OR 'chemotherapy-induced febrile neutropenia') AND (piperacillin OR tazobactam OR 'piperacillin plus tazobactam' OR 'piperacillin/tazobactam' OR 'piperacillin-tazobactam' OR tazocin OR 'piperacillin-tazobactam drug combination')). El criterio de valoración de eficacia fue la incidencia de fracaso terapéutico. El punto final de seguridad fue la ausencia de cualquier efecto adverso (EA). **Resultados:** Se identificaron 1.388 estudios, de los cuales se incluyeron 11 que cumplían los criterios de elegibilidad. Los estudios presentaron notable homogeneidad (I^2 0%) y no se detectó sesgo de publicación (p 0,36). El riesgo de fracaso terapéutico de PTZ no fue mayor que en los comparadores (RR global: 0,94; IC95% 0,83 a 1,07) como tampoco lo fue, la incidencia de EA. **Conclusiones:** El riesgo de fracaso terapéutico no fue superior para la PTZ como monoterapia frente a los comparadores

Palabras clave: neutropenia febril; piperacilina; tazobactan; riesgo de fracaso terapéutico.

Abstract

Background: Febrile neutropenia in children with onco-hematological diseases is an important cause of morbidity and mortality and requires early and adequate empirical treatment. This systematic review was conducted to evaluate if piperacillin/ tazobactam (PTZ) monotherapy leads to a lower incidence of therapeutic failures than comparators. **Methods:** A literature search was carried out in Embase, and MEDLINE databases using the search terms ('febrile neutropenia' OR hemato oncology OR haemato oncology OR 'immunocompromised host' OR 'immunocompromised patient' OR 'chemotherapy-induced febrile neutropenia') AND (piperacillin OR tazobactam OR 'piperacillin plus tazobactam' OR 'piperacillin/tazobactam' OR 'piperacillin-tazobactam' OR tazocin OR 'piperacillin-tazobactam drug combination')), Efficacy endpoint was treatment failure rate. The safety end-point was absence of any adverse effects (AE). **Results:** Eleven studies were included. No heterogeneity was detected (I^2 0%). The risk of failure was not superior for piperacillin/tazobactam to comparators (Global RR: 0.94; IC95% 0.83 a 1.07). Rates of adverse events were similar among studies. No publication bias was detected (p 0.36). **Conclusions:** This systematic review and meta-analysis showed that treating episodes of febrile neutropenia in oncology pediatric patients, the risk of failure for PTZ was not superior to comparators. Adverse events were similar to the comparators.

Key words: febrile neutropenia; piperacillin; tazobactam; risk of treatment failure.

Correspondencia a:

María Teresa Rosanova:
margris2@yahoo.com.ar

Introducción

Las infecciones constituyen una de las primeras causas de mortalidad en pacientes con neutropenia febril (NF) secundaria a quimioterapia¹⁻³. El tratamiento recomendado para pacientes pediátricos con cáncer y un episodio de fiebre y neutropenia catalogados de alto riesgo, incluye el ingreso hospitalario para la administración de antimicrobianos de amplio espectro por vía parenteral¹ y, dado que se trata de una emergencia infectológica, es trascendente efectuar un correcto abordaje con el tratamiento empírico. Tanto las guías de manejo para pacientes adultos como pediátricos, señalan que el tratamiento empírico inicial en los episodios de neutropenia febril de alto riesgo (NFAR) debe incluir un antimicrobiano con cobertura contra *Pseudomonas aeruginosa*¹⁻⁵. Para ello, han sido propuestas como posibles opciones las cefalosporinas de tercera o de cuarta generación con acción anti-pseudomónica (ceftazidima y cefepime), los carbapenémicos (imipenem o meropenem) y las penicilinas anti-pseudomónicas (piperacilina/tazobactam).

Justificación

Piperacilina/tazobactam (PTZ) es un fármaco compuesto por un antimicrobiano β -lactámico (P) y un inhibidor de β -lactamasa (TZ) que es activo frente a microorganismos grampositivos, gramnegativos y anaerobios estrictos. La presencia de TZ en la combinación amplía el espectro antimicrobiano frente a bacterias productoras de β -lactamasas, tales como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella* spp, *Escherichia coli* y *Acinetobacter* spp.^{1,2}.

Existe controversia si en pacientes pediátricos con NFAR, la PTZ podría ser una alternativa eficaz y segura comparada con opciones de mayor espectro, como los carbapenemes¹⁻⁶. En estudios en pacientes adultos con NF, PTZ demostró ser segura y eficaz como tratamiento, pero en pediatría, los datos aún son escasos⁶⁻⁸. Por lo tanto, surge la pregunta si en los pacientes pediátricos, la administración de PTZ en forma de monoterapia en esos episodios conduce a menos fracasos terapéuticos y sin mayor incidencia de efectos adversos (EA) (si es más eficaz y segura) que otras opciones de antimicrobianos en el tratamiento de episodios de NF asociadas a patologías oncológicas. Para responderla, se llevó a cabo una revisión sistemática (RS) cuali-cuantitativa de las evidencias científicas publicadas.

Objetivos

Primario: Evaluar la eficacia del tratamiento empírico con PTZ como monoterapia en los episodios de NF asociados a patologías oncológicas.

Secundario: Evaluar si la incidencia e intensidad de

EA asociados al tratamiento empírico de los episodios de NF con PTZ, son mayores que al ser tratados con un comparador.

Material y Métodos

En la ejecución de esta RS, se siguieron las pautas metodológicas establecidas por el acuerdo PRISMA⁹.

Búsqueda bibliográfica

Para llevar a cabo esta revisión, se diseñaron diferentes estrategias de búsqueda para cada una de las siguientes bases de datos bibliográficas (Tabla 1): Medline (a través de PubMed), Embase (a través de Embase-Elsevier, The Cochrane Library (a través de Wiley), Cinahl (a través de EbscoHOST), SCI-EXPANDED y Scielo (a través de la WOS) y Scopus (a través de Scopus-Elsevier). La estrategia de búsqueda se probó de manera preliminar por un documentalista en la base de datos Embase. Estas primeras pruebas fueron revisadas de manera independiente por uno de los autores participantes (LCP). Una vez definida la estrategia definitiva, se tradujo a la sintaxis de las otras bases de datos seleccionadas. Se utilizaron los términos de búsqueda ('febrile neutropenia' OR hemato oncology OR haemato oncology OR 'immunocompromised host' OR 'immunocompromised patient' OR 'chemotherapy-induced febrile neutropenia') AND (piperacillin OR tazobactam OR 'piperacillin plus tazobactam' OR 'piperacillin/tazobactam' OR 'piperacillin-tazobactam' OR 'piperacillin-tazobactam drug combination'), con los siguientes filtros: ensayo clínico, revisión, estudio comparativo, revisiones sistemáticas, ensayo controlado aleatorizado (ECA), ensayo clínico controlado, metaanálisis y uso en estudios humanos, niños y adolescentes. Se revisaron los artículos publicados en

Tabla 1. Búsqueda bibliográfica

| Base de datos | Plataforma de acceso | Fecha acceso | Nº de resultados obtenidos |
|----------------------|----------------------|--------------|----------------------------|
| MEDLINE | PubMed | 24/02/2021 | 454 |
| EMBASE | Elsevier-Embase | 24/02/2021 | 82 |
| SCI-EXPANDED | WOS | 24/02/2021 | 117 |
| SCIELO | WOS | 24/02/2021 | 2 |
| SCOPUS | Elsevier | 24/02/2021 | 652 |
| CINAHL | EbscoHOST | 24/02/2021 | 20 |
| THE COCHRANE LIBRARY | Wiley | 24/02/2021 | 62 |
| Total | | | 1.388 |
| Duplicados | | | 594 |
| Total sin duplicados | | | 794 |

inglés, español o francés publicados hasta febrero de 2021. Las listas de referencias de los artículos se revisaron manualmente buscando identificar estudios relevantes adicionales. De los artículos en los que no fue posible obtener el texto completo, se extrajeron los datos desde el resumen o se descartaron si los datos eran insuficientes.

Medidas de Resultado

Se adoptó a la variable *fracaso terapéutico*, como punto final de eficacia, basado en el concepto de que al indicar un tratamiento es de interés primordial del médico conocer el riesgo de no lograr el objetivo terapéutico, ya sea por azar, ineficacia o razones de seguridad del tratamiento indicado. Una menor incidencia de fracasos terapéuticos sugiere un mejor comportamiento del tratamiento y respalda su indicación. Los análisis de resultados se realizaron siguiendo la estrategia “según la intención de tratamiento”. El punto final de *seguridad* se definió como la ausencia de cualquier EA obligara a la suspensión del tratamiento.

Criterios de elegibilidad de los estudios: Los estudios se incluyeron:

- Si era una investigación clínica primaria con asignación aleatorizada del tratamiento, tanto de manera experimental o cuasi experimental o abierta o cerrada y que comparara la eficacia y seguridad de la monoterapia con PTZ versus otros agentes antibacterianos en niños con cáncer y con episodios de NF.

- Que presentara como punto final de resultado la evolución clínica de los pacientes en el episodio de neutropenia febril, expresado como mejoría o desaparición de la fiebre sin necesidad de rotar el antimicrobiano dentro de las primeras 72 h.
- Que no tuvieran una pérdida de pacientes > 20% de los inicialmente incluidos en cada grupo.

Dos revisores (MTR y RL) realizaron en forma independiente, la extracción de datos y la evaluación cualitativa de los estudios. Los casos de desacuerdo se discutieron hasta alcanzar un consenso acorde a la validez de la evidencia.

Análisis de datos y métodos estadísticos

Se calculó el riesgo relativo (RR) individual de cada estudio y el común, con sus intervalos de confianza (IC) del 95% para el riesgo de fracaso, utilizando el método de efecto fijo (Mantel-Haenszel) o el modelo de efectos aleatorios (Der-Simonian-Laird), según el análisis de heterogeneidad. Los cálculos se llevaron a cabo utilizando el calculador Metaanalysis del software EPIDATA (WHO) versión 3.1. El sesgo de heterogeneidad se estimó de acuerdo a la prueba Q (Der Simonian-Laird) y se calculó el valor de P . El sesgo de publicación se estimó mediante la prueba de Egger. Se midió la participación porcentual de cada estudio mediante una prueba de sensibilidad. La hipótesis nula se rechazó si $p < 0,05$.

Definiciones

- *Episodio de NF:* Recuento absoluto de neutrófilos < 500 céls/mm³ o < 1.000 céls/mm³ (cuando se predice por la quimioterapia recibida un descenso de los neutrófilos a una cifra < 500 céls/mm³ en las 24 o 48 h siguientes) y deben presentar además una temperatura axilar $> 38,5^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $> 38^{\circ}\text{C}$, con una separación de al menos una hora entre una y otra.
- *Eventos adversos*¹⁰: Cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de PTZ o el comparador, esté o no relacionado con el medicamento administrado.

Resultados

Se detectaron 1.388 artículos de potencial interés. Una vez eliminados los duplicados, restaron 794 referencias, sobre las cuales se realizó el proceso de selección final mediante la identificación de todas aquellas que incluyeran en sus títulos o resúmenes, el término *random**. La procedencia y flujo de los artículos analizados se presenta en la Tabla 1 y la Figura 1, expone la secuencia de selección, habiendo quedado 11 artículos aptos para ser incluidos en la RS.

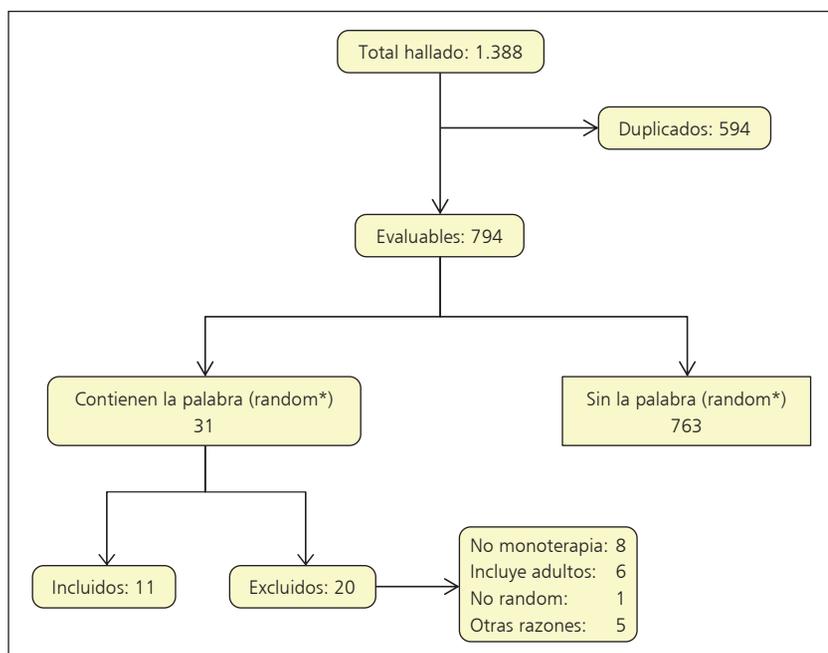


Figura 1. Flujograma de la inclusión de artículos.

Estudios excluidos

Se excluyeron 20 artículos debido a diferentes motivos: ocho por no ser con monoterapia; seis por incluir adultos; uno por no asignar aleatoriamente las opciones en prueba y cinco por otras razones (comparadores no utilizados en la actualidad; comparaciones de posologías o de vías de administración).

Estudios incluidos

Finalmente, se incluyeron 11 estudios¹¹⁻²¹ que involucraron la participación de 771 niños que aportaron 1.826 episodios febriles, de los cuales 1.796 integran la fase cuantitativa de la revisión. Los estudios incluidos no aclaraban si era un episodio de NFAR o no.

La descripción de los mismos y sus resultados individuales están disponibles en la Tabla 2. Ningún estudio presentó resultados diferentes entre los tratamientos probados, todos los IC95% incluyeron a la unidad. La incidencia global de fracaso terapéutico entre los que recibieron PTZ, fue 34,2% y en los que recibieron el comparador, fue 35,9%. No se detectó evidencia de

superioridad en la incidencia de fracaso terapéutico entre PTZ y el comparador (RR global: 0,94; IC95% 0,83 a 1,07) (Figura 2). El metaanálisis acumulativo, muestra que, al incrementarse la cantidad de pacientes en la muestra global, se redujo la incertidumbre (IC más estrechos), llegando a la actualidad en la que puede decirse que no hay duda razonable para suponer que el riesgo de fracaso terapéutico se incrementa al indicar monoterapia con PTZ (Figura 3). No se detectó heterogeneidad entre los estudios incluidos (Q 9,02; I^2 0%). Este concepto se refuerza al observar la similitud del RR global calculado según los modelos fijo y aleatorio. También se analizó el cambio relativo del resultado global que se generaba por no considerar a un determinado estudio en el cálculo del resultado global. Entre ellos, se destaca el estudio de Sano y cols.¹⁹, por ser el que más elevó en RR (1,63%) y el de Kobayashi y cols.,²¹ por ser el que más lo redujo (-4,5%), aunque ambos lo hacen en una proporción no relevante. Los dos estudios, compararon PTZ vs meropenem, y utilizaron la misma posología. El estudio de Sano y cols.¹⁹, es cuasi-experimental pues la asignación de los tratamientos se realizó por un método no seguro, mientras que el de

Tabla 2. Características de los artículos incluidos

| Autor, Año | Diseño del estudio | N pacientes / N episodios por grupo | Intervención y dosis/día | | RR; IC95% |
|-------------------|--|--|--|--|----------------------|
| | | | PTZ | Comparador | |
| Figuera, 2001 | Abierto. Cuasi-experimental | 137 pacientes; 69 episodios con PTZ y 68 en comparador | 4/0,5 g IV c/ 6 h | Imipenem/cilastatina, 500 mg IV c/6 h | 1,18; 0,37 a 3,69 |
| Corapcioglu, 2006 | Abierto. Cuasi-experimental | 27 pacientes; 25 episodios en cada grupo | Pip 80 mg/kg y Tazo 10 mg/kg c/6 h (max 4,5 g/dosis) | Cefepime, 50 mg/kg c/ 8 h (max 2 g/dosis) | 0,64; 0,38 a 1,08 |
| Uygun, 2009 | Abierto. Cuasi-experimental | 69 pacientes; 65 episodios con PTZ y 62 en comparador | 80 mg/kg pip/10 mg/kg tazo, c/6 h | Cefepime 50 mg/kg c/8 h | 1,07; 0,69 a 1,67 |
| Vural, 2010 | Abierto. Cuasi-experimental | 63 pacientes; 33 episodios con PTZ y 30 en comparador | 360 mg/kg/d, en 4 dosis IV | Imipenem-cilastatin 60 mg/kg/d en 4 dosis IV | 0,75; 0,47 a 1,21 |
| Ichikawa, 2011 | Abierto. Cuasi-experimental | 51 pacientes; 57 episodios con PTZ y 62 en comparador | 125 mg/kg cada 8 h | Cefozopran 25 mg/kg c/6 h | 0,86; 0,57 a 1,30 |
| Karaman, 2012 | Abierto. Cuasi-experimental | 55 pacientes; 52 episodios con PTZ y 50 en comparador | 360 mg/kg/d, IV en 3 dosis/d | Cefoperazona/sulbactam sulbactam 100 mg/kg/d, IV en 3 dosis/d | 0,87; 0,54 a 1,39 |
| Aamir, 2015 | Abierto. Experimental. En ramas paralelas | 40 pacientes; 20 episodios en cada grupo | 100 mg/kg c/ 8 h | Cefepime, 50 mg/kg c/8 h | 1,25; 0,39 a 3,98 |
| Sano, 2015 | Abierto. Cuasi-experimental | 53 pacientes; 103 episodios con PTZ y 110 en comparador | 337,5 mg/kg/d | Cefepime 100 mg/kg/d | 1,16; 0,85 a 1,57 |
| Sano, 2016 | Abierto. Cuasi-experimental | 105 pacientes; 226 episodios con PTZ y 208 en comparador | 337,5 mg/kg/ d, en 3 dosis. Max/día 13,5 g | Meropenem 120 mg/kg/d en 3 dosis. Max/día 3 g | 1,10; 0,85 a 1,41 |
| Kamorattana, 2019 | Abierto. Experimental. En ramas paralelas | 70 pacientes; 59 episodios en cada grupo | 320 mg/kg/day dividido en dosis c/8 h | Ceftazidima 100 mg/kg/d dividida c/8 h + amikacina 15 mg/kg/d en una dosis/d | 0,69; 0,42 a 1,12 |
| Kobayashi, 2020 | Abierto. Experimental. En ramas paralelas | 99 pacientes; 193 episodios con PTZ y 200 en comparador | 360 mg/kg/d IV en 1 h, c/ 6 h | Meropenem 120 mg/kg/d IV en 1 h, 3 veces al día | 0,86; 0,63 a 1,18 |

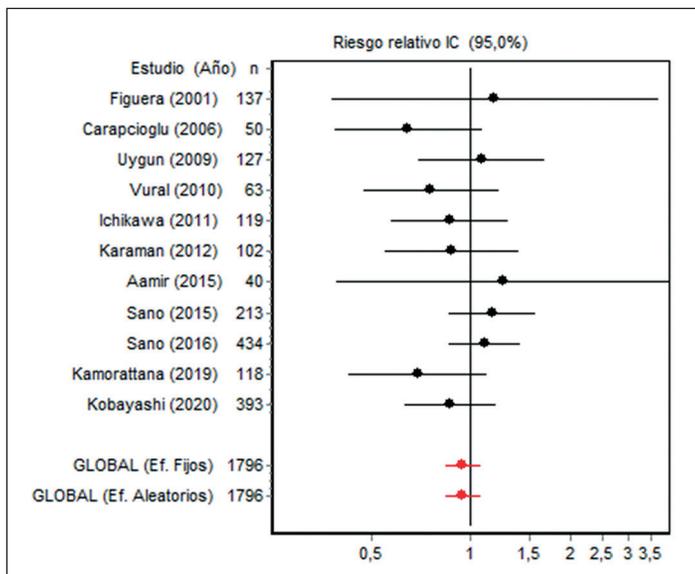


Figura 2. Fracaso terapéutico de piperacilina/tazobactam en episodios de neutropenia febril vs comparador. Gráfico de resultados (“forest plot”).

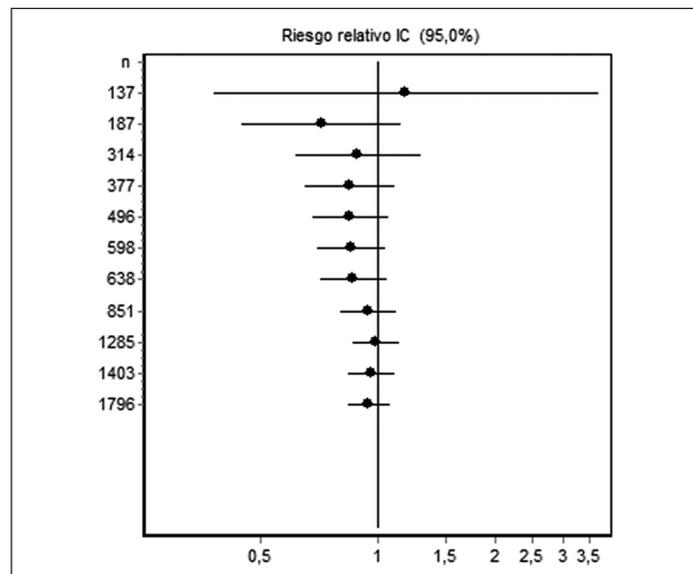


Figura 3. Riesgo de fracaso terapéutico en el tratamiento de episodios de neutropenia febril con piperacilina/tazobactam. Metaanálisis acumulativo.

Kobayashi y cols.²¹, es experimental, pues la asigna mediante sobres cerrados. Dadas las similitudes entre ambos estudios puede admitirse que la variación es solamente azarosa.

Las referencias a los EA no están expuestas de manera sistemática entre los estudios, pero se aprecia que la incidencia es baja, predominando los EA leves tales como “rash” o diarrea que no obligaron a la suspensión del tratamiento. Sano y cols.¹⁸, refieren una muerte en el grupo PTZ en un paciente con microbiología negativa y en su estudio de 2017¹⁹ refiere dos muertes en pacientes infectados en el mismo grupo de tratamiento, aunque no las relaciona al mismo. Aamir y cols.¹⁷, informan cuatro muertes en el grupo PTZ y dos en el comparador, pero esa diferencia no es estadísticamente significativa ni aclara si esos casos fueron incluidos en los análisis, como tampoco lo hacen Figuera y cols.,¹¹ que también refiere decesos. Este autor, informa mayor incidencia de vómitos entre los que recibían el comparador (imipinem, 39,7% vs 5,6%; $p < 0,0001$). La proporción de episodios febriles con certificación microbiológica informada fue $< 50\%$ y se constató que la exposición de los resultados fue irregular, lo que no permitió establecer comparaciones útiles entre los trabajos.

No se detectó sesgo de publicación ($p 0,36$) (Figura 4).

Discusión

La NF constituye una importante causa de morbi-mortalidad en niños con cáncer¹. El tratamiento empírico inicial (TEI) debe tener un amplio espectro, ser bactericida y deben considerarse los microorganismos predominantes en cada centro asistencial¹⁻⁶.

Por muchos años, la terapia antimicrobiana combinada con aminoglucósidos fue considerada de elección en el TEI³⁻⁶. Sin embargo, algunos trabajos han demostrado que la monoterapia podría ser

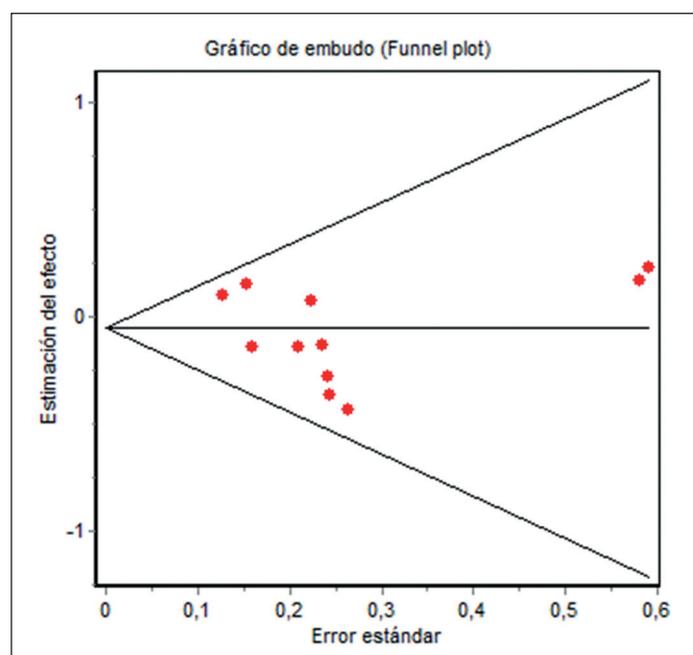


Figura 4. Evaluación del sesgo de publicación en ensayos terapéuticos con piperacilina/tazobactam en episodios de neutropenia febril.

igualmente segura y eficaz y en la actualidad, se tiende a reemplazar al tratamiento empírico inicial combinado en pacientes con NF de causa oncohematológica. Los carbapenemes son una opción de monoterapia para el tratamiento empírico inicial en pacientes con NFAR, pero su uso de manera indiscriminada puede favorecer el incremento de bacterias productoras de carbapenemasas, lo que ha

llevado a evaluar otras alternativas de tratamiento, entre ellos, PTZ. Sin embargo, no son muchos los estudios publicados de alta calidad metodológica que comparen la monoterapia con PTZ vs otros antimicrobianos en pacientes pediátricos¹¹⁻²¹.

Esta RS y metaanálisis, que a nuestro conocimiento es la primera sobre este tópico en pediatría, evidencia que PTZ como monoterapia no condujo a una mayor incidencia de fracasos terapéuticos cuando fue indicada como TEI en niños con NF y su seguridad fue similar a la de los medicamentos comparadores. Dentro de ellos, el antimicrobiano comparador más utilizado, fue cefepime, utilizado por Aamir y cols.¹⁷, Corapcioglu y cols.¹², Sano y cols.¹⁸ y Uygun y cols.¹³. Dentro de las otras cefalosporinas de acción antipseudomonas, Karaman y cols.¹⁶, compararon con cefoperazona/tazobactam; Kamonrattana y cols.²⁰, con ceftazidima más amikacina; Ichikawa y cols.¹⁵, con cefozopran, obteniendo resultados similares a los anteriores en eficacia y seguridad. Dentro de los estudios que indicaron carbapenemes como comparadores, Figuera y cols.¹¹ y Vural y cols.¹⁴, lo hicieron con imipenem, mientras que Kobayashi y cols.²¹ y Sano y cols.¹⁹, emplearon meropenem, alcanzando iguales conclusiones. Nuestro estudio sugiere que la PTZ y los comparadores presentan similar incidencia de fracasos terapéuticos y no se diferencian en su seguridad en el TEI de pacientes con NF con patología oncohematológica.

Esta RS detectó que fue baja la proporción de infecciones microbiológicamente documentadas, lo que no permite estudiar confiablemente su eficacia en infecciones así confirmadas. Los efectos adversos fueron documentados en forma disímil en los trabajos y en algunos de los episodios las causas de muerte, no fue claramente informado si se relacionaban con la gravedad de la patología de base o el episodio de NF.

Horita y cols.²², en un metaanálisis sobre la eficacia de

todos los β -lactámicos con actividad anti *P. aeruginosa*, concluyen que tanto PTZ como meropenem o la asociación imipenem/cilastina, son una opción razonable como tratamiento de primera elección. Paul y cols., también citado en el trabajo de Horita y cols.²²⁻²³, concluyen que la mortalidad fue menor con PTZ en el TEI de pacientes con NF. Ambos estudios incluyen trabajos experimentales y no experimentales, realizados en población sin restricción de edad y las conclusiones de ambos son coincidentes con la del presente estudio. En estos trabajos, la PTZ tuvo menores EA que los carbapenemes.

Destacamos que la fortaleza de este estudio reside en una búsqueda bibliográfica exhaustiva y la ausencia de heterogeneidad entre los diferentes estudios incluidos, lo que avala la solidez de la conclusión.

De lo anterior, se deduce que la respuesta a la pregunta clínica inicial, de clara importancia para la práctica asistencial, es que la administración de PTZ en forma de monoterapia como TEI de los episodios de NF asociados a patología oncológica en pacientes pediátricos, no conduce a menos fracasos terapéuticos que si se indican otras opciones de antimicrobianos de mayor espectro, como los carbapenemes.

Una debilidad es que en los trabajos incluidos no se encontró la categorización de riesgo de los episodios de NF y no se informaron adecuadamente los hallazgos microbiológicos de los mismos. La definición, al ingreso del paciente, de estar cursando un episodio de NF con bajo o alto riesgo de tener una infección bacteriana, permitiría abstenerse de emplear una terapia anti-pseudomonas como la evaluada en la presente RS en aquellos episodios de bajo riesgo. Entendemos que es conveniente la categorización inicial del riesgo y que los patrones de resistencia locales sean considerados en cada centro antes de indicar un tratamiento empírico y de extrapolar estas conclusiones.

Referencias bibliográficas

- 1.- Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann R A, 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: 2082-94. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7017.
- 2.- Pacheco-Rosas D O, Peregrino-Bejarano L, López-Aguilar J E, Juan-Shum L, et al. Piperacilina/tazobactam más amikacina vs. piperacilina/tazobactam: tratamiento en niños con neutropenia febril. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2019; 57: 65-73. PMID: 31617992.
- 3.- Demirel A, Tabak F, Ar M C, Mete B, Mete B, Öngören S, et al. Secondary infections in febrile neutropenia in hematological malignances: more than another febrile neutropenic episode. *Turk J Haematol* 2015; 32: 243-50. doi: 10.4274/tjh.2013.0422.
- 4.- Aguilera-Alonso D, Escosa-García L, Goycochea-Valdivia A, Soler-Palacín, Saavedra-Lozano J, Rodrigo C, et al. Documento de posicionamiento de la Asociación Española de Pediatría-Sociedad Española de Infectología Pediátrica (AEP-SEIP) sobre el tratamiento de las infecciones por bacterias multi-resistentes. *An Pediatr (Barc)* 2019; 91: 351. e1-351.e13. doi: 10.1016/j.anpedi.2019.08.002.
- 5.- Lehrnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31: 35-40. doi: 10.1097/MOP.0000000000000708.
- 6.- Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Kishimoto K, Hori D, Matsushima S, et al. Differential efficacy of empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in adolescent/young adult (AYA) and child patients. *Int J Hematol* 2018; 108: 543-9. doi: 10.1007/s12185-018-2503-6.
- 7.- Demirkaya M, Celebi S, Sevinir B, Hacimustafaoglu M. Randomized comparison of piperacillin-tazobactam plus amikacin versus cefoperazone/sulbactam plus amikacin. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30: 141-8. doi: 10.3109/08880018.2012.756565.
- 8.- Scheler M, Lehrnbecher T, Groll A H, Volland R, Laws H J, Ammann R A, et al. Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric cancer centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Infection* 2020; 48: 607-18. doi: 10.1007/s15010-020-01462-z.

- 9.- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman D G and PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
- 10.- E5 (R1) Guideline for Good Clinical Practice. <https://ichgcp.net/storage/pdf/ich-gcp-en.pdf> (accedido 3 de marzo de 2021).
- 11.- Figuera A, Rivero N, Pajuelo F, Font P, Leyra F, de La Cámara R, et al. Estudio comparativo de piperacilina/ tazobactam frente a imipenem/ cilastatina en la neutropenia febril (1994-1996). *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 610-1. doi: 10.1016/s0025-7753(01)71921-5.
- 12.- Corapcioglu F, Sarper N, Zengin E. Monotherapy with piperacillin/tazobactam versus cefepime as empirical therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients: a randomized comparison. *Pediatric Hematol Oncol* 2006; 23: 177-86. PMID: 16517534.
- 13.- Uygun V, Karasu G, Ogunc D, Yesilipek A, Hazar V. Piperacillin/tazobactam versus cefepime for the empirical treatment of pediatric cancer patients with neutropenia and fever: a randomized and open-label study. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 610-4. doi: 10.1002/pbc.22100.
- 14.- Vural S, Erdem E, Gulec S, Yildirmak Y, Kebudi R. Imipenem-cilastatin versus piperacillin-tazobactam as monotherapy in febrile neutropenia. *Pediatrics Int* 2010; 52: 262-7. doi: 10.1111/j.1442-200X.2009.02952.x.
- 15.- Ichikawa M, Suzuki D, Ohshima J, Cho Y, Makoto Kaneda, Akihiro Iguch et al. Piperacillin/tazobactam versus ceftazopran for the empirical treatment of pediatric cancer patients with febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57: 1159-62. doi: 10.1002/pbc.23106.
- 16.- Karaman S, Vural S, Yildirmak Y, Emecen M, Erdem E, Kebudi R. Comparison of piperacillin tazobactam and ceftazopran sulbactam monotherapy in treatment of febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 579-83. doi 10.1002/pbc.23245.
- 17.- Aamir M, Abrol P, Sharma D, Punia H. A clinical evaluation of efficacy and safety of cefepime monotherapy versus piperacillin-tazobactam in patients of paediatric age group with febrile neutropenia in a tertiary care centre of north India. *Trop Doct* 2015; 46: 142-8. doi: 10.1177/0049475515617571.
- 18.- Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Kishimoto K, Yasuda K, Kunihiko Kobayashi K. Comparison between piperacillin/tazobactam and cefepime monotherapies as an empirical therapy for febrile neutropenia in children with hematological and malignant disorders: a prospective, randomized study. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 356-8. doi: 10.1002/pbc.25178.
- 19.- Sano H, Kobayashi R, Suzuki D, Hori D, Kishimoto K, Kobayashi K. A prospective randomized trial comparing piperacillin/tazobactam with meropenem as empirical antibiotic treatment of febrile neutropenic children and adolescents with hematologic and malignant disorders. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (6): e26360. doi: 10.1002/pbc.26360.
- 20.- Kamonrattana R, Sathitsamitphong L, Choeprasert W, Charoenkwan P, et al. A randomized, open-labeled, prospective controlled study to assess the efficacy of frontline empirical intravenous piperacillin/tazobactam monotherapy in comparison with ceftazidime plus amikacin for febrile neutropenia in pediatric oncology patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20: 2733-7. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.9.2733.
- 21.- Kobayashi R, Sano H, Matsushima S, Hori D, Masato Yanagi M, Kodama K, et al. Meropenem versus piperacillin/tazobactam for febrile neutropenia in pediatric patients: efficacy of piperacillin/tazobactam as a 1h drop infusion four times a day. *Intern J Hematol* 2020; 113(3): 430-5. doi: 10.1007/s12185-020-03031-4.
- 22.- Horita N, Shibata Y, Watanabe H, Namkoong H, KaneKo T. Comparison of antipseudomonal β -lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2017; 23: 723-9. doi: 10.1016/j.cmi.2017.03.024.
- 23.- Paul M, Yahav D, Bivas A, Fraser A, Leibovici L. Anti-pseudomonal beta-lactams for the initial, empirical, treatment of febrile neutropenia: comparison of beta-lactams. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 10 (11): CD005197. doi: 10.1002/14651858.CD005197.pub3.