

**CARACTERIZACIÓN MICROBIOLÓGICA Y DEL PATRÓN DE
SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A
NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS
PEDIÁTRICOS EN UNA INSTITUCIÓN DE REFERENCIA DE BUCARAMANGA
ENTRE EL 2013 Y 2017.**

ANGIE KATHERINE BELLO SUÁREZ

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
ESPECIALIZACION MÉDICO QUIRÚRGICA EN PEDIATRÍA
BUCARAMANGA
2019**

**CARACTERIZACIÓN MICROBIOLÓGICA Y DEL PATRÓN DE
SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A
NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS
PEDIÁTRICOS EN UNA INSTITUCIÓN DE REFERENCIA DE BUCARAMANGA
ENTRE EL 2013 Y 2017.**

ANGIE KATHERINE BELLO SUÁREZ

Trabajo de Grado Para Optar al Título de Especialista en Pediatría

DIRECTOR

DIEGO IVÁN ESTUPIÑÁN PERICO

Oncohematólogo Pediatra

CODIRECTORA

PATRIK SARMIENTO WILCHES

Infectóloga Pediatra

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

ESPECIALIZACIÓN MÉDICO QUIRÚRGICA EN PEDIATRÍA

BUCARAMANGA

2019

AGRADECIMIENTOS

“Um dia você vai acabar encontrando seu lugar no mundo: sua gente, seu colo, sua alma; onde fica a plenitude, o aconchego, o carinho, a mutualidade; onde você seja importante, participante, totalmente realizado e amado”

Hoy doy gracias a:

Dios por su infinito amor,
Virgen María por su dulce consuelo,
Mi linda familia por su incondicional apoyo,
Mis amigas y amigos por crecer juntos,
Mis profesores por todas sus valiosas enseñanzas,
Los doctores Patrik Sarmiento, Diego Estupiñán, Ernesto Rueda, Azucena Niño
por ser mis tutores y orientadores,
Laura Juliana Bonilla, además de su bella amistad, por su asesoría
epidemiológica,
Sergio Gómez por toda su colaboración,
Mi equipo del proyecto de investigación por su trabajo y confianza,
A los pacientes por ser mi mejor fuente de aprendizaje,
Clínica Materno Infantil San Luis por la oportunidad,
Universidad Industrial de Santander por permitirme ser la profesional que hoy soy,
Todas las personas que me acompañaron en estos años por sus enseñanzas.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	17
1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
2. ESTADO DEL ARTE	20
2.2 DEFINICIONES	20
2.3 EPIDEMIOLOGÍA	23
2.4 ETIOLOGÍA.....	25
2.5 PATOGENIA.....	31
2.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	33
2.7 ABORDAJE DIAGNÓSTICO.....	33
2.8 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO	37
2.9 TRATAMIENTO DE LA NF TEMPRANA	40
2.10 ABORDAJE DE NF PROLONGADA.....	45
2.11 TERAPÉUTICA DE LA NF PROLONGADA	48
2.12 RESISTENCIA BACTERIANA	50
2.13 INFECCIÓN DEL TORRENTE SANGUÍNEO	52
2.14 PREVENCIÓN	56
3. OBJETIVOS.....	59
3.1 OBJETIVO GENERAL	59
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	59
4. JUSTIFICACIÓN.....	60
5. METODOLOGÍA	62

5.2 POBLACIÓN	62
5.3 MUESTREO.....	62
5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	63
5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	63
5.6 VARIABLES	63
5.7 PROCEDIMIENTOS	66
6. HIPÓTESIS.....	71
7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	72
8. RESULTADOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIOS	74
8.1 RESULTADOS RELACIONADOS CON LA GENERACIÓN DE CONOCIMIENTO.....	74
8.2 RESULTADOS CONDUCENTES AL FORTALECIMIENTO DE LA CAPACIDAD CIENTÍFICA.....	74
8.3 RESULTADOS DIRIGIDOS A LA APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO.....	75
8.4 RESULTADOS DIRIGIDOS AL IMPACTO AMBIENTAL.....	75
8.5 RESULTADOS DIRIGIDOS AL IMPACTO ECONÓMICO	76
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS	77
10. TRATAMIENTO DE DATOS	80
11. RESULTADOS	81
11.1 SELECCIÓN DE PACIENTES.....	81
11.2 CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN	82
11.3 INCIDENCIA, MORTALIDAD, LETALIDAD POR NF.....	84
11.4 CARACTERIZACIÓN DE LOS EPISODIOS DE NF.....	86

11.5 CARACTERIZACIÓN DE LOS CULTIVOS Y LOS AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS	91
11.6 DESCRIPCIÓN DE LOS EPISODIOS CON AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO	94
11.6.1 Infección del Torrente Sanguíneo.....	94
11.6.2 Infección de Vías Urinarias.	96
11.6.3 Infección del Tracto Gastrointestinal.	97
11.7 CARACTERIZACIÓN DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.....	98
11.7.1 Tendencia de la Resistencia Antimicrobiana <i>In Vitro</i> de las Enterobacterias.	101
11.7.2 Resistencia Antimicrobiana por Microorganismos Específicos.....	102
11.8 LECTURA INTERPRETATIVA DE LOS ANTIBIOGRAMAS	103
11.8.1 Tendencia de los Patrones de Resistencia Antimicrobiana.	106
11.8.2 Análisis Global de los Patrones de Resistencia Inusuales.	107
12. DISCUSIÓN	109
12.1 INCIDENCIA, MORTALIDAD Y LETALIDAD.....	109
12.2 NEUTROPENIA FEBRIL Y PATOLOGÍAS ONCOHEMATOLÓGICAS ASOCIADAS.....	111
12.3 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE LOS EPISODIOS DE NF	112
12.4 FOCO INFECCIOSO SOSPECHADO AL INICIO DE LOS EPISODIOS DE NF	113
12.5 CULTIVOS	113
12.6 MICROORGANISMOS AISLADOS.....	114
12.7 INFECCIÓN DEL TORRENTE SANGUÍNEO	116
12.8 PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS.....	118
13. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	125

14. CONCLUSIONES	127
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	128
BIBLIOGRAFÍA.....	135

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Clasificación de la neutropenia según la severidad.....	21
Tabla 2. Caracterización de la población pediátrica con patología hemato-oncológica que cursaron con NF en la CMISL, 2013-2017.....	82
Tabla 3. Antibióticos usados en los episodios de NF en los pacientes del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.....	89
Tabla 4. Tipo y resultado de los cultivos realizados en los episodios de NF de los pacientes pediátricos del servicio de hemato-oncológica de la CMISL, 2013-2017.....	92
Tabla 5. Microorganismos aislados en los episodios de NF con infección del torrente sanguíneo de los pacientes del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.....	95
Tabla 6. Variables asociadas a bacteriemia en los pacientes con NF en el servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.....	96
Tabla 7. Microorganismos aislados en los episodios de NF con infección de vías urinarias de los pacientes del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.....	96
Tabla 8. Microorganismos aislados en los episodios de NF con infección del tracto gastrointestinal de los pacientes del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.....	97
Tabla 9. Resistencia antibiótica de los microorganismos específicos Gram-negativos de relevancia clínica en el servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.....	102
Tabla 10. Resistencia antibiótica de los microorganismos específicos Gram-positivos de relevancia clínica en el servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.....	103

Tabla 11. Frecuencia de los patrones interpretativos de resistencia antimicrobiana de los microorganismos aislados en los episodios de NF del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.	104
Tabla 12. Variables asociadas a patrones de resistencia inusuales de Enterobacterias aisladas en los episodios de NF en el servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.....	107
Tabla 13. Estudios relacionados con bacteriemias en episodios de NF en pacientes pediátricos con patología hemato-oncológica.	118

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Flujograma de la selección de pacientes.	81
Figura 2. Procedencia de los pacientes con patología hemato-ocológica que cursaron con NF en la CMISL, 2013-2017.	83
Figura 3. Distribución de los pacientes con patología hemato-ocológica que cursaron con NF en la CMISL según el diagnóstico, 2013-2017.	83
Figura 4. Tendencia de la incidencia, mortalidad y letalidad por NF en los pacientes del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMILS, 2013-2017.	84
Figura 5. Número de episodios por pacientes con episodios de NF en servicio hemato-oncológico de pediatría de la CMISL, 2013-2017. Gráfica A: (barras azul rey) Porcentaje de episodios por año del total de episodios durante los 5 años del estudio. Gráfica B: (barras azul oscuro) Porcentaje de número de episodios por pacientes que presentaron NF durante el periodo estudiado.	85
Figura 6. Porcentaje de episodios de NF en pacientes con LLA según el riesgo y la fase de quimioterapia de la enfermedad en pacientes del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.	86
Figura 7. Porcentaje de focos infecciosos sospechados al inicio del episodio de NF en los pacientes del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMSIL, 2013-2017.	88
Figura 8. Uso de los antibióticos durante los episodios de NF en los pacientes pediátricos del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.	89
Figura 9. Distribución de los dispositivos invasivos usados en los pacientes con patología hemato-oncológica con NF en la CMISL, 2013-2017.	91
Figura 10. Tipo de microorganismos aislados en los cultivos positivos de los pacientes hemato-oncológicos pediátricos de la CMISL, 2013-2017.	92

Figura 11. Microorganismos específicos aislados en los cultivos de los episodios de NF del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.	93
Figura 12. Patrón de resistencia in vitro a los antimicrobianos de los Gram-negativos aislados en los cultivos de pacientes con NF del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.....	99
Figura 13. Patrón de resistencia in vitro a los antimicrobianos de los Gram-positivos aislados en los cultivos de pacientes con NF del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.....	100
Figura 14. Tendencia de la susceptibilidad vs resistencia antibiótica in vitro de las Enterobacterias a los antibióticos empíricos más usados, desde 2013 hasta 2017 en el servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL	101
Figura 15. Patrón interpretativo de resistencia antimicrobiana de las Enterobacterias aisladas en los episodios de NF en el servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.....	105
Figura 16. Tendencia de los patrones de resistencia antimicrobiana de las Enterobacterias aisladas en los episodios de NF en el servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.....	106
Figura 17. Tendencia de los patrones de resistencia antimicrobiana de los SCN aislados en los episodios de NF en el servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.....	107

LISTA DE ANEXOS

**“Ver Anexos Adjuntos al CD y pueden visualizarse en la base de datos de la
Biobiblioteca UIS”**

ANEXO A. TABLA DE VARIABLES

ANEXO B. MODELO CONSENTIMIENTO INFORMADO VERBAL

ANEXO C. MODELO ASENTIMIENTO INFORMADO VERBAL

ANEXO D. APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA DE LA CMISL

ANEXO E. APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA CEINCI

ANEXO F. FORMATO DE RECOLECCIÓN

RESUMEN

TÍTULO: CARACTERIZACIÓN MICROBIOLÓGICA Y DEL PATRÓN DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A NEUTROPENIA FEBRIL EN PACIENTES HEMATO-ONCOLÓGICOS PEDIÁTRICOS EN UNA INSTITUCIÓN DE REFERENCIA DE BUCARAMANGA ENTRE EL 2013 Y 2017.*

AUTORA: ANGIE KATHERINE BELLO SUÁREZ.**

PALABRAS CLAVES: Neutropenia febril, infección bacteriana, antibiótico, sensibilidad, resistencia, pediatría.

DESCRIPCIÓN:

INTRODUCCIÓN: La neutropenia febril (NF) es de las urgencias hemato-oncológicas más frecuentes y de mayor morbilidad y mortalidad en la población pediátrica. El objetivo fue la caracterización microbiológica y del patrón de susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones asociadas a NF en pacientes hemato-oncológicos pediátricos en Bucaramanga, Colombia.

METODOLOGÍA: Estudio descriptivo de tipo cohorte retrospectiva en pacientes entre 1 mes y 18 años de edad con patología onco-hematológica según códigos CIE-10, hospitalizados en la Clínica Materno Infantil San Luis (Bucaramanga, Colombia). Se revisaron las historias clínicas del período 2013-2017 para detectar los episodios de NF y realizar la descripción de los microorganismos aislados, su patrón de susceptibilidad y el comportamiento de las bacteriemiás.

RESULTADOS: De 130 pacientes, la incidencia acumulada de NF fue de 9.14 por cada 100 niños susceptibles en el periodo de seguimiento. La patología más frecuente fue la leucemia aguda (59.23%). De los cultivos obtenidos, 60.32% fueron hemocultivos. El 14.72% de los cultivos fueron positivos. Se documentó infección del torrente sanguíneo en el 17.46% de los episodios. Los microorganismos aislados fueron principalmente Gram-negativos (75.83%) siendo las Enterobacterias las más frecuentes. Los microorganismos patógenos más reportados según el orden de frecuencia fueron *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aureginosa* y *Staphylococcus coagulasa* negativos. De las Enterobacterias, el 40.46% mostraron resistencia a Piperacilina Tazobactam, 34.35% a Cefepime y 8.15% a Meropenem. De acuerdo al patrón de resistencia antimicrobiana, se documentó que de los cultivos positivos, el 16.36% de Enterobacterias tenían patrón betalactamasas de espectro extendido y 5.00%, patrón sugestivo de carbapenemasas. Todos los Gram-positivos eran sensibles a Vancomicina.

CONCLUSIÓN: En los pacientes estudiados, los microorganismos patógenos predominantes fueron los Gram-negativos con índices de resistencia similares a países en vía de desarrollo.

* Proyecto de grado

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Director: Diego Iván Estupiñán Perico.

ABSTRACT

TITLE: MICROBIOLOGICAL CHARACTERIZATION AND THE PATTERN OF ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF INFECTIONS ASSOCIATED WITH FEBRILE NEUTROPENIA IN PEDIATRIC HEMATO-ONCOLOGICAL PATIENTS IN A BUCARAMANGA REFERENCE CARE FACILITY BETWEEN 2013 AND 2017*

AUTHOR: ANGIE KATHERINE BELLO SUÁREZ.**

KEY WORDS: Febrile neutropenia, bacterial infection, antibiotic, sensibility, resistance, pediatric.

DESCRIPTION:

INTRODUCTION: Febrile neutropenia (FN) is the most frequent hemato-oncologic emergencies and increased morbidity and mortality in pediatric cancer patients. The aim of this study was to establish the microbiological spectrum and the susceptibility patterns of infections associated with febrile neutropenia in pediatric hemato-oncological patients.

METHODS: A retrospective cohort-type descriptive study in patients between 1 month and 18 years of age with onco-hematological pathology according to ICD-10 codes, hospitalized at the San Luis Maternal and Child Clinic (Bucaramanga, Colombia). The clinical records of the period 2013-2017 were reviewed to detect NF episodes and to describe the isolated microorganisms, their resistance pattern and the behavior of bacteremias.

RESULTS: Of 130 patients, the cumulative incidence of NF was 9.14 per 100 susceptible children in the follow-up period. The most frequent pathology was acute leukemia (59.23%). Of the cultures obtained, 60.32% were blood cultures. 14.72% of the cultures were positive. Bloodstream infection was documented in 17.46% of the episodes. The isolated microorganisms were mainly Gram-negative (75.83%) and Enterobacteria were the most frequent. The most pathogenic microorganisms reported according to the order of frequency were *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aureginosa* and Coagulase-negative *Staphylococcus*. Of the Enterobacteria, 40.46% showed resistance to Piperacillin Tazobactam, 34.35% to Cefepime and 8.15% to Meropenem. According to the pattern of antimicrobial resistance, it was documented that of the positive cultures, 16.36% of Enterobacteria had Extended spectrum Beta-lactamase (ESBL) and 5.00%, pattern suggestive of carbapenemasas. All Gram-positive patients were sensitive to Vancomycin.

CONCLUSION: In our patients studied, pathogenic microorganisms predominant were the Gram-negative with resistance indices similar to developing countries.

* Bachelor Thesis

** Faculty of Health. School of Medicine. Director: Diego Iván Estupiñán Perico.

INTRODUCCIÓN

La neutropenia febril (NF) es una de las urgencias hemato-oncológicas más frecuentes y de mayor morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes. La mielosupresión de causa congénita o adquirida que se refleja en la disminución de la cantidad o calidad de los neutrófilos, denominada neutropenia, predispone a las infecciones, al perderse la inmunidad innata fagocítica, una de las primeras barreras de defensa corporal contra diferentes microorganismos, particularmente bacterias y hongos (1).

Este riesgo de infección depende de la intensidad y duración de la inmunosupresión. Dentro de las principales causas se encuentra el efecto de los tratamientos inmunosupresores y antineoplásicos, debido a su acción predominante en células con tasa replicativa alta, tanto de origen tumoral como de tejido sano. Los pacientes neutropénicos están indefensos al presentar poca o nula respuesta frente a la alta tasa de proliferación de los microorganismos patógenos invasores. La fiebre es un mecanismo de defensa corporal que permite informar que un proceso inflamatorio sistémico está ocurriendo, gracias a la acción de diferentes agentes pirógenos endógenos (limitados en estos pacientes) y exógenos producidos por los mismos microorganismos, lo que traduce en que la fiebre es el reflejo de un proceso infeccioso avanzado con posible bacteriemia en los pacientes neutropénicos (1).

Con el fin de controlar las infecciones bacterianas invasivas, la instauración de antibioticoterapia de amplio espectro previa toma de cultivos debe ser de inicio rápido. La documentación microbiológica es una herramienta invaluable para el manejo, ya que la dinámica evolutiva de estos microorganismos, el uso inapropiado e irracional de antibióticos de amplio espectro con propósitos profilácticos o terapéuticos, las superinfecciones, la migración de nuevos microorganismos y cepas entre instituciones, generan cambios en la etiología y el patrón de

susceptibilidad antimicrobiana que se refleja clínicamente en una inadecuada respuesta a los esquemas antibióticos empíricos (1,2,3).

Dado lo anterior, la elección de un régimen antibiótico dependerá de la epidemiología en el centro tratante y de los factores del paciente. Es así como surge esta propuesta de investigación, dado que en a nivel local no se conoce el perfil microbiológico y de susceptibilidad de las infecciones tratadas en los pacientes hemato-oncológicos pediátricos con NF, lo que es una prioridad para hacer uso adecuado de los antibióticos con que se dispone. El objetivo de este estudio fue describir las características microbiológicas y del patrón de susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones asociadas a NF en pacientes hemato-oncológicos pediátricos en la Clínica Materno Infantil San Luis (CMISL) durante el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2017.

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características microbiológicas y el patrón de susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones asociadas a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos pediátricos en la CMISL durante el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2017?

2. ESTADO DEL ARTE

2.1 NEUTROPENIA FEBRIL

El inmunocompromiso en los pacientes con neoplasias hematológicas y tumores sólidos conlleva a un riesgo alto de infección. La disminución en la cantidad y en la funcionalidad del neutrófilo asociado a fiebre en los pacientes con patología oncológica postquimioterapia, como consecuencia de su enfermedad o del tratamiento del mismo, unida con la pérdida de las barreras mucocutáneas (debido al efecto de la quimioterapia y al uso de dispositivos médicos utilizados para el tratamiento), favorece la presentación de infecciones principalmente bacterianas y micóticas (1). La NF es la principal indicación de terapia intensiva y primera causa de mortalidad en estos pacientes, por lo que constituye una verdadera urgencia infectológica (1).

2.2 DEFINICIONES

Fiebre: La definición operativa de NF incluye la fiebre y la neutropenia, conceptos que varían según las diferentes guías propuestas. Según el Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología del 2013, se define fiebre como un único registro mayor de 38°C de temperatura axilar (1). Sin embargo, existe otra definición según las Guías Infectious Diseases Society of America (IDSA) y las Guías de la Sociedad Brasileña de Pediatría, donde se considera fiebre a una temperatura oral mayor a 38.3°C o mayor de 38°C durante una hora continua o en dos episodios con intervalo de al menos 12 horas (2,3). Es de resaltar que está completamente contraindicada la toma de temperatura anal, ya que se podría generar disrupción de la barrera

mucosa a ese nivel y llevar a bacteriemias, particularmente en aquellos pacientes con mucositis, hemorroides o fisuras anales (1).

Neutropenia: Teóricamente se considera neutropenia a recuentos absolutos de neutrófilos menor a 1500 cel/mm³ y la clasificación según la severidad teniendo en cuenta la suma de segmentados y cayados la encontramos en la tabla 1. Sin embargo, en el contexto de NF, los diferentes autores (Santolaya, American Society of Clinical Oncology, el Consenso Argentino, las Guías IDSA y Guías Brasileñas) concuerdan en definir la neutropenia como un recuento de polimorfonucleares neutrófilos (PMN) menor de 500 cel/mm³ o menor de 1000 cuando se predice una caída brusca a menos de 500 cel/mm³ en las próximas 48 horas (más del 50% del valor inicial) (1, 2,4). Cabe anotar que la neutropenia funcional también se incluye en este concepto, haciendo alusión a defectos en la calidad y no necesariamente en la cantidad de neutrófilos circulantes en periferia (1,4). Por otro lado, existe el término de neutropenia prolongada, considerada cuando su duración se extiende más allá de los 10 días, siendo un factor determinante en el riesgo de infecciones más severas o por gérmenes de mayor agresividad como bacilos Gram-negativos no fermentadores y hongos (1).

Tabla 1. Clasificación de la neutropenia según la severidad.

Recuento de PMN (cel/mm ³)	Severidad
1500-1000	Leve
999-500	Moderada
499-100	Severa
99-0	Profunda

Sepsis: En las pasadas dos décadas, sepsis se definía como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causada por una infección. No obstante, la sepsis es una respuesta multifacética del huésped a un agente infectante que puede ser ampliada significativamente por factores endógenos. La conceptualización original de la sepsis como una infección con al menos 2 de los 4 criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) se centraba únicamente en la inflamación

excesiva, siendo muy limitada, ya que ahora se reconoce que la sepsis implica la activación precoz de las respuestas pro y antiinflamatoria, junto con modificaciones importantes en las vías no inmunológicas, como la cardiovascular, neuronal, neurovegetativa, hormonal, bioenergética, metabólica y de la coagulación. Considerando que la sepsis es un síndrome de alteraciones fisiológicas, patológicas y bioquímicas inducidas por una infección, cuya incidencia está en aumento (5).

Por lo anterior, se hizo necesaria una redefinición, es así como en el consenso de Sepsis-3 del 2017 se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. La disfunción orgánica se propone evaluar mediante Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). El aumento de dos puntos o más en la puntuación se asocia con una mortalidad intrahospitalaria mayor del 10% en adultos (5).

El choque séptico se debe definir como un subgrupo de sepsis en el que existen profundas alteraciones circulatorias, celulares y metabólicas que se asocian con mayor riesgo de mortalidad. Los pacientes adultos con choque séptico necesitan vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mm Hg o más y cifras de lactato menores de 2 mmol/l (<18mg/dl) en ausencia de hipovolemia (5).

Recientemente la Asociación Americana de Medicina publicó en la revista *JAMA pediatrics* un artículo de investigación original para la adaptación y validación del SOFA en pediatría (SOFA pediátrico), cuyo punto de corte fue > 8 puntos para una asociación a mortalidad por sepsis de 12%, así como una mortalidad del 32% al cumplirse los criterios para choque séptico (6).

Pese a que la definición de Sepsis-3 es una gran herramienta pronóstica, predictora de mortalidad, existen interrogantes respecto a su utilidad como herramienta de diagnóstico precoz, y en pediatría se requieren aún más estudios para su validación y reproducibilidad mundial (7,8).

2.3 EPIDEMIOLOGÍA

La NF afecta entre el 10 a 50% de los pacientes con neoplasias sólidas, mientras corresponde a más del 80% de las neoplasias hematológicas (1,4). Se considera que, en promedio un paciente con leucemia linfoblástica aguda presenta durante todo el periodo de su tratamiento quimioterápico en promedio hasta 6 episodios de NF (9). Otras neoplasias frecuentemente reportadas son la leucemia mieloide aguda, linfomas no Hodgkin, neoplasias de sistema nervioso central (SNC), renales y gonadales (10).

Se ha observado que la NF ocurre alrededor de 8 casos por cada 1000 pacientes oncológicos (niños y adultos) que reciben quimioterapia (1). Corresponde a la segunda causa de ingresos hospitalarios en pacientes pediátricos oncológicos, prolongando la estancia, los costos en salud y la calidad de vida del paciente (1,10). Alcanzando una incidencia que oscila entre 10 a 60% en pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora intensiva (1).

En Bucaramanga se realizó un estudio en modalidad de tesis de grado de Silvia Martínez et al, cuyo objetivo era determinar la incidencia de eventos adversos y complicaciones asociadas con el tratamiento del cáncer pediátrico en dos centros oncológicos de la ciudad a través de un estudio de cohorte cerrada de 6 meses durante el año 2013. Ingresaron al estudio un total de 75 pacientes, en los cuales se contabilizaron 1008 complicaciones. La NF correspondió a la tercera complicación encontrada en el trabajo, con 85 episodios, para un 13.7%; las complicaciones infecciosas confirmadas fueron en total 126 eventos (11). Las complicaciones asociadas más frecuentes fueron: en primer lugar, la fiebre (28 episodios, 22.2%), con una mediana de aparición de 30 días, seguida de la mucositis (21 eventos, 16.7%), la IVU (9 eventos, 7.1%) y la neumonía (9 eventos, 7.1%) (11).

Respecto a la mortalidad, puede llegar a ser del 16% por complicaciones de la quimioterapia a los cinco años del diagnóstico oncológico, dentro de las cuales el 2 al 6% son atribuidas a causas infecciosas en la población pediátrica general (1). Por su parte, estudios de costo-efectividad, demuestran que en promedio la hospitalización por causas infecciosas en pacientes oncológicos tiene un costo en países occidentales de 15000 dólares (1,12).

Aproximadamente el 50% de los pacientes con NF tiene una infección establecida u oculta (13). En el paciente neutropénico, las infecciones se clasifican en tres categorías: microbiológicamente documentadas (20-30%), clínicamente documentadas (30-50%) y fiebre de origen desconocido (30-40%) (1). Siendo los tejidos más frecuentemente afectados: el tracto gastrointestinal, el tracto respiratorio, la piel y las mucosas. La bacteriemia ocurre en el 10-25% de todos los pacientes (1, 4,9). En el Hospital Universitario de Santander (HUS), los principales focos infecciosos hallados fueron a nivel gastrointestinal con gastroenteritis en el 15% de los casos, mucositis y tiflitis en el 12%, infección de tejidos blandos en el 10%, neumonía en el 7% e infección de vías urinarias en el 2.5% (10,14).

Los pacientes neutropénicos moderados o graves, febriles, deben ser considerados como una urgencia infectológica; por lo tanto, deben ser rápidamente evaluados para el inicio del tratamiento médico correspondiente (1). Según algunos estudios, existe una alta prevalencia de sepsis en los niños con NF, siendo del 12.8% en edades entre 1 y 9 años y del 17.4% en edades entre 10 y 19 años con una letalidad del 16% (2).

Algunos factores asociados a mayor riesgo de desarrollar sepsis incluyen: el tipo y clasificación de estado de la neoplasia, el tipo de terapia y la presentación clínica. Existe una mayor predisposición para desenlaces sépticos en los pacientes con neoplasias hematológicas que en los que tienen tumores sólidos, asociado con el uso de terapia mieloablativa más agresiva (2). En concordancia, protocolos de

quimioterapia intensivos tienen hasta seis veces más riesgo de desarrollar sepsis (2). Antes del inicio de la antibioticoterapia empírica, la mortalidad de la NF llegaba hasta el 85%. Sin embargo, se ha demostrado que, gracias a una mejor integración entre el oncólogo y el intensivista, la implementación de las políticas para la sobrevivencia de la sepsis mediante la aplicación precoz de medidas avanzadas antes de la instauración de disfunción orgánica y principalmente el inicio precoz de los antibióticos (en la primera hora del inicio de la fiebre), la mortalidad asociada a NF en pediatría se sitúa alrededor de 2-3% pero puede ser hasta del 50% si los pacientes no recibieron antibióticos en las primeras 48 horas del inicio de la fiebre (2,9,15,16).

Dentro de la presentación clínica se considera que el choque circulatorio, la temperatura mayor de 39°C, el tiempo de llenado capilar lento y la duración de la neutropenia están vinculados con complicaciones infecciosas, sepsis y necesidad de terapia intensiva (2). La mortalidad en los pacientes con NF y bacteriemia confirmada, oscila según el microorganismo aislado, siendo de 18% en Gram-negativos y 5% en Gram-positivos (12). La principal estrategia para disminuir este riesgo es mediante la prevención de infecciones (1).

2.4 ETIOLOGÍA

Las infecciones asociadas a la NF se logran documentar en tan solo el 20-30% de los casos (1). Las causas suelen variar de acuerdo al periodo de tiempo de instauración y profundidad de la neutropenia, siendo reportadas infecciones bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias (1). Sin embargo, es de resaltar que la mayoría de los pacientes no tienen foco infeccioso identificable ni se logra aislar microorganismo en cultivos.

Las infecciones bacterianas son la principal causa identificadas en aislamiento y asociadas con morbilidad en estos pacientes. Estas continúan siendo la complicación infecciosa más frecuente y se presentan durante los estadios más tempranos de la neutropenia, ocurriendo en un 20-50% de los casos (1). Los microorganismos involucrados han variado con el tiempo. Actualmente, el microorganismo más frecuentemente aislado es el *Staphylococcus* coagulasa negativos (SCN), siendo menos frecuentes los bacilos Gram-negativos (BGN) enterobacteriaceae y no fermentadores (1). Hacia los años 70s predominaban los BGN, pero hacia los 90s hasta la actualidad los cocos Gram-positivos (CGP) son los más prevalentes. La bacteriemia se presenta en el 10-25% de los casos en contextos de neutropenia profunda, de ellas el 45-70% son atribuidas a CGP, por lo que en la actualidad corresponden a la primera causa de infecciones documentadas en NF (1). Sin embargo, debe considerarse que los sitios de infección más comunes son los sistemas: respiratorio, urinario, gastrointestinal, piel y tejidos blandos; en este último los principales microorganismos responsables de estas infecciones son los BGN (33%) y la microbiota polimicrobiana, entre la cual, en el 80% de los casos corresponden a BGN, no siempre aislados (1).

Bacteriemias por BGN se asocian en la mayoría de los casos a infecciones de las vías urinarias, reportándose como foco infeccioso importante con una frecuencia de 26% en la literatura mundial (10). El desplazamiento de los BGN como primera causa de infección bacteriana en esta población, se atribuye a factores como el uso de antibióticos frente a Gram-negativos, la profilaxis con quinolonas, la toxicidad sobre la mucosa oral de dosis altas de quimioterapia con citosina arabinósido o metotrexate y las infecciones asociadas a dispositivos intravasculares (1,4). Pese a lo cual, no deja de ser despreciable la mortalidad reportada de 20-30% atribuida a BGN (17). En aquellos centros en los que no se usa la profilaxis con quinolona se ha visto un predominio de BGN como causa bacteriana de infección en NF (17).

Dentro de los BGN los más frecuentemente encontrados son *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter spp.* y *Serratia marcescens* (17).

Dentro de los CGP, los más frecuentes son los SCN, principalmente el *Staphylococcus epidermidis*, causante principal de las bacteriemias asociadas a catéteres. Mientras que el *Staphylococcus aureus* contribuye a ser la principal causa de infección grave con progresión a choque séptico. Otros CGP descritos son los *Streptococcus* beta hemolíticos, *Streptococcus viridans* de la flora orofaríngea y *Enterococcus faecalis* de la flora gastrointestinal (17). En Chile, los SCN constituyen el 43% de las bacteriemias por CGP, seguidas por *S. aureus* en un 16%, mientras en Argentina prevaleció *S. aureus* (9).

Los anaerobios, producen menos del 5% de las infecciones en la NF. Los más frecuentes son: *Bacteroides fragilis* y *Clostridium spp.* Pertenecientes a la flora normal del tracto gastrointestinal (17). Las Mycobacterias son poco frecuentes en este grupo de pacientes (17).

En cuanto a la agresividad, las infecciones por SCN, *Enterococcus spp.* o *Corynebacterium jeikeium* son menos agresivas, y las producidas por *S. aureus*, *S. viridans* y *Streptococcus pneumoniae* puede ocasionar cuadros de infección fulminante si no son tratadas rápidamente (3).

Debido a algunos factores como la duración y profundidad de la neutropenia, la intensidad y tipo de quimioterapia, el uso de catéter venoso central (CVC), el mayor número de procedimientos invasivos, la estancia hospitalaria, el uso de profilaxis y la flora local de cada institución, se ha favorecido la selectividad de cepas más resistentes y virulentas de los microorganismos causales, considerándose que los BGN contribuyen a la mayor mortalidad en este tipo de pacientes (1,17).

Los microorganismos que han aumentado su resistencia son los mencionados en el grupo ESKAPE: *S. aureus* meticilino-resistente (SAMR) y vancomicino-resistente (SAVR), llegando a ser la resistencia aislada más prevalente; *S. pneumoniae* (resistente a Penicilina), que aunque inusual, produce infecciones severas; SCN (vancomicino resistentes), *Enterococcus spp.* (resistentes a Vancomicina), *P. aeruginosa* (resistente a carbapenems y multidrogorresistentes [MDR]), BGN (productores de betalactamasas de espectro extendido [BLEE]) y *Klebsiella pneumoniae* (productora de carbapenemasa) y en general las enterobacterias resistentes a carbapenémicos (ERC) (1,4,17). Asimismo, la emergencia de microorganismos inusuales como *Leuconostoc*, *Micrococcus*, *Lactobacillus*, *Corynebacterium spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter* se han reportado en las unidades hemato-oncológicas (3).

En un trabajo realizado en 1999 en el Servicio de Hemato-oncología del Hospital Universitario San Vicente de Paúl (Medellín-Colombia) se estudiaron 143 episodios de NF en 84 niños menores de 15 años; no se identificó la causa de la fiebre en 46,9% de los casos. Se encontraron como patógenos más comunes: *E. coli*, *K. pneumoniae*, SCN, *S. aureus*, *S. viridans*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *Aeromonas hydrophila*, *Enterobacter cloacae*, *Geotrichum spp.* y *Aspergillus flavus*. En general, los BGN fueron sensibles a Ciprofloxacina, Meropenem e Imipenem y se encontró gran resistencia a Ceftazidime. Todas las cepas de *S. aureus* fueron sensibles a Vancomicina y 50% de ellas eran SAMR; una de las cepas de *S. viridans* fue resistente a Penicilina, pero todas fueron sensibles a Vancomicina (18).

En Bucaramanga, en el HUS se encontraron 35 episodios de NF en 21 pacientes durante un año entre 2007 y 2008, Se tomaron hemocultivos en 91.4% de los eventos; de los cultivos tomados, 68.8% fueron negativos, 21.9% fueron positivos y los restantes estuvieron contaminados (9.4%). Los microorganismos cultivados fueron: *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *A. baumannii*, *S. epidermidis* y *Cándida parapsilosis*. En urocultivos, se documentó *E. coli* (14.3%). La susceptibilidad

antibiótica fue reportada en 6 de los microorganismos aislados encontrando un SAMR tratado con Oxacilina con buena respuesta clínica (14).

Las infecciones fúngicas suelen ser más tardías en el curso de la neutropenia; ocurren hasta en un 2 a 10% de los casos confirmados microbiológicamente en la fase temprana de la NF, pero aumenta hasta un 30% en las neutropenias prolongadas, pese al subdiagnóstico dada la dificultad en su aislamiento (1). La frecuencia de las infecciones micóticas se ha incrementado en los últimos años y se le atribuye el 40% de la mortalidad a la infección fúngica invasiva (IFI) que ocurre durante la NF prolongada. En general, el 30% de los pacientes con IFI fallecen (17).

Alrededor del 80 al 90% de las IFI son causadas por *Cándida spp.* (*Cándida albicans* y *Cándida* no albicans: *Cándida tropicalis*, *Cándida glabrata*, *C. parapsilosis*, *Cándida lusitanae*, *Cándida utilis*, *Cándida krusei*, *Cándida dubliniensis*, *Cándida guilliermondii*). De las infecciones micóticas el 60% corresponden a *C. albicans*; pero el uso de fluconazol como profilaxis ha condicionado la selección de *Cándida* no albicans resistentes. La infección por este agente ocurre inicialmente a partir de un compromiso de mucosas, principalmente al existir una disrupción de dichas barreras, como en las mucositis inducida por quimioterapia, lo cual, a su vez, favorece su entrada al torrente sanguíneo generando fungemias con siembras fúngicas en órganos como el hígado, bazo y endocarditis (menos frecuentes). Otras micosis sistémicas importantes involucradas en la patogenia de la NF incluyen a *Aspergillus spp.* (*Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*), se caracteriza por aparecer en neutropenias profundas y muy prolongadas (más de dos semanas), generando compromiso respiratorio en senos paranasales y pulmonares (1, 4,9). De forma emergente, se han documentado algunos hongos resistentes a los antifúngicos habituales como *Rhizopus spp.*, *Mucor spp.*, *Fusarium spp.*, *Pseudallescheria boydii*, *Scedosporium spp.*, *Tricosporum spp.*; los cuales representan el 10 a 20% de los aislamientos (1, 9,17).

Los principales factores de riesgo asociados a IFI son la neutropenia profunda y prolongada. Otros factores asociados son el tipo de quimioterapia, la quimioprofilaxis, el uso de antibióticos de amplio espectro, el uso de corticoides, la inmunodepresión celular, el uso de catéteres venosos centrales, la nutrición parenteral y la neutropenia de más de una o dos semanas (1,17).

Merece una mención especial la especie de *Pneumocystis jirovecii*, debido a que es un patógeno oportunista que contribuye al 34-53% de la mortalidad de pacientes onco-hematológicos. El riesgo de infección por este germen depende de la intensidad y duración de la inmunosupresión, principalmente en pacientes con leucemia que reciben quimioterapia; además aumenta con la disminución de la inmunidad celular producida por el uso de corticoides y análogos de las purinas. La infección por *P. jirovecii* se reporta alrededor del 15 al 20% de los pacientes con quimioterapia que no reciben profilaxis (1,10).

Las infecciones virales son una causa emergente en este grupo de pacientes. Pueden ser adquiridas intra o extrahospitalariamente según su circulación en el ambiente donde se encuentre el paciente (1). En su mayoría, corresponden a virus respiratorios, manifestándose como infecciones altas o bajas con mayor potencial de complicación en comparación con la población general (1). La frecuencia de infecciones virales respiratorias confirmadas por laboratorio oscila entre 8 a 59%. Dentro de las principales complicaciones reportadas están la progresión a neumonías y sobreinfección por otro germen (1). Alrededor de 13 a 33% de los pacientes con infección viral sufren infección bacteriana simultáneamente (19). La mortalidad por infecciones virales oscilante entre 10 a 28% (1).

Los principales virus reportados son virus sincitial respiratorio (VSR), influenza, parainfluenza (VPIH 1, 2 y 3), metapneumovirus humano (MPVH) y adenovirus (AdVH). Sin embargo, en pacientes trasplantados y en aquellos en quien se requirió derivados de purinas tienen mayor predisposición a infecciones por el grupo herpes

(HHV-1 y HHV-2, HHV-3, HHV-4, HHV-5 y HHV-6) sea como primoinfección o por reactivación (1). El herpes simple es el más frecuente y generalmente se relaciona con reactivación; le siguen: varicela zoster (VZV), citomegalovirus (CMV), virus Epstein-Barr (EBV), herpes virus tipo 6 (3).

Los parásitos son menos frecuentes, sin embargo, dentro de los reportados se encuentran el *Strongyloides*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Trypanosoma cruzi* (3).

La prevalencia de los patógenos varía entre países, ciudades y centros hospitalarios, por lo que todas las guías recomiendan realizar vigilancia epidemiológica en forma estricta de los microorganismos propios de cada institución y sus patrones de susceptibilidad a antimicrobianos (9).

2.5 PATOGENIA

La enfermedad oncológica y el tratamiento quimioterápico que reciben los niños enfermos alteran significativamente la inmunidad, en particular, producen un descenso pronunciado, en grado y duración, del número de neutrófilos (20). Entre el 48 y 60% de los pacientes neutropénicos que inician un síndrome febril sufren una infección (17).

El riesgo de infección está en relación directa con la intensidad de la neutropenia, la velocidad de descenso de los neutrófilos y con su duración. Pero existen otros factores también asociados como la enfermedad de base, el tipo de terapéutica a la que es sometido, su estado nutricional, los procedimientos invasivos, internaciones frecuentes y prolongadas, la posibilidad de colonización con microorganismos del área hospitalaria multirresistentes, el uso de profilaxis antibiótica y tratamientos

empíricos o por la combinación de estos factores. La recuperación del número de neutrófilos es un factor crítico en respuesta a la superinfección, para la buena evolución (1,17).

En la enfermedad onco-hematológica se presenta neutropenia en diferentes situaciones. Por ejemplo, en las leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos la causa es la infiltración medular que genera un desplazamiento de las células normales con disminución de los recuentos, entre ellos de los neutrófilos. Otro mecanismo es la destrucción autoinmune de los neutrófilos debido a sustancias producidas por el tumor (17). En la aplasia medular, por su parte, se produce neutropenia por fallo en la producción de la médula ósea.

Adicionalmente, durante el tratamiento antineoplásico los agentes citotóxicos son administrados junto con otras terapias inmunosupresoras (como la radioterapia), lo que produce efectos secundarios múltiples en el organismo, creando alteraciones en el sistema inmune, tanto innato como adaptativo. A nivel del sistema innato, se rompe la barrera cutánea con el uso de catéteres, se produce inflamación y lesión de las mucosas debido a la quimioterapia lo cual permite la invasión de agentes patógenos. Adicionalmente, uno de los principales efectos es el compromiso en los neutrófilos, monocitos circulantes y macrófagos tisulares, en donde los agentes citotóxicos causan una alteración en la quimiotaxis, en la función bactericida, en la producción de agentes superóxido y causan la disminución en el número de dichas células fagocíticas (1, 10,17).

El resultado de estas alteraciones cuantitativas y funcionales es la incapacidad del sistema inmune de responder adecuadamente a la invasión por patógenos bacterianos y fúngicos, aumentando por tanto el riesgo de infección (1,10).

2.6 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al menos la mitad de los pacientes neutropénicos con fiebre tienen una infección establecida u oculta (1). La fiebre puede ser el único indicio, altamente sensible y específico, de la presencia de una infección grave, dado que los signos y síntomas de inflamación pueden estar atenuados o ausentes. En tal caso, ante signos clínicos de foco infeccioso se debe también iniciar manejo antibiótico empírico sin demora. Pese a ello, ocasionalmente los pacientes infectados por *Clostridium septicum*, *P. aeruginosa* o *Acinetobacter spp.*, así como aquellos que presentan choque séptico o quienes reciben tratamientos inmunosupresores o con corticoides pueden no presentar fiebre e incluso pueden manifestar hipotermia (1).

La NF en pacientes con tumores sólidos, a diferencia en los que tienen leucemia linfoblástica, se caracteriza porque tras dosis estándar de quimioterapia suele desarrollar una neutropenia de corta duración con una media de 2-3 días. Por tanto, en el 80% de las ocasiones los ingresos son cortos, con una duración media de 4 días, y es común un tratamiento secuencial oral; se documenta foco infeccioso en el 25% de los casos y solo el 10% de ellos hacen bacteriemias. En contraste, los pacientes con leucemias tienen hemocultivos positivos en el 25-30% de los casos, la neutropenia tarda dos semanas en recuperarse y ello permite la invasión por hongos y bacterias más agresivas (23).

2.7 ABORDAJE DIAGNÓSTICO

El abordaje debe ser inicialmente basado la evaluación clínica del paciente, los antecedentes personales (mielosupresiones previas, antibióticos usados previamente, germen aislado, requerimiento de terapia intensiva, profilaxis y

adherencia a ella), epidemiológicos (contacto con familiares enfermos, exposición ambiental, dietaria, a animales o mascotas, viajes) y patológicos (tipo de patología onco-hematológica, las comorbilidades, el tipo, intensidad y relación temporal del tratamiento inmunosupresor, la profundidad y duración de la neutropenia) para poder estratificar el riesgo. En el examen físico se debe enfatizar en focos que suelen no evaluarse como las fosas nasales, orofaringe, oídos, genitales, periné, cuero cabelludo, áreas interdigitales y los sitios de inserción de catéter, en caso de portarlo. Se debe realizar un hemograma con diferencial de leucocitos y plaquetas, función renal, hepática, tiempos de coagulación, proteína C reactiva (PCR) y uroanálisis. Esta evaluación inicial debe ser secuencial, rápida y exhaustiva, con lo cual se establecerá el tratamiento antibiótico inicial empírico, inmediato, sin demora mayor de 1 hora, al ser considerada como una emergencia infectológica (9,21).

A todo paciente con NF debe realizarse búsqueda activa de foco infeccioso, es por ello que se les debe realizar hemocultivos desde el ingreso y previo al inicio de antibioticoterapia de forma rápida. En aquellos que sean portadores de acceso venoso central, se les debe tomar muestra de todos los lúmenes de dicho catéter. Si bien existe controversia en la realización de hemocultivos periféricos junto a hemocultivos del lumen del catéter central, se documenta que hasta un 12% (8%-17%, IC: 95%) de las bacteriemias en pacientes con NF se diagnostican por detección de microorganismos patógenos en hemocultivos periféricos, por tanto, se recomienda su realización (19,24).

La realización de hemocultivos consecutivos de control se sugiere reservar para casos en que existan cambios clínicos del paciente (deterioro clínico o inestabilidad hemodinámica y reaparición de la fiebre). Los hemocultivos control de rutina no se recomiendan por su poca utilidad clínica y bajo rendimiento costo-efectivo (19).

El urocultivo se debe realizar de rutina desde el ingreso, aunque el inicio de antibiótico no debe retrasarse por la obtención de la muestra. Si bien, existe

controversia respecto a su realización, con una clara indicación en aquellos pacientes con NF con síntomas urinarios, con uso de catéter vesical intermitente o permanente o antecedentes de tales infecciones. Es bien sabido que la infección de vías urinarias es una causa frecuente de fiebre sin foco, sumado al hecho de una pobre respuesta inflamatoria en los pacientes neutropénicos: reportándose que solo en el 4% de los pacientes oncológicos con infección urinaria hay piuria en el uroanálisis y el test de nitritos es menos discriminatorio en niños pequeños sin adecuado control de esfínteres. Estudios observacionales han permitido concluir que la incidencia de infección urinaria en NF oscila entre 0.6% a 8.6%, este último cuando el urocultivo se realiza de rutina. Respecto a la recolección de la muestra, se recomienda mediante micción espontánea a mitad de la micción y evitar al máximo el sondaje para disminuir el riesgo derivado de dicha intervención (19,24).

La radiografía de tórax está indicada en pacientes con signos y síntomas respiratorios. Los estudios realizados demuestran que no es útil su realización rutinaria en NF en ausencia de síntomas o signos, ya que se ha demostrado que, de los pacientes asintomáticos, menos del 3% presentan hallazgos radiográficos (9,22).

La enteritis necrosante del paciente neutropénico o tiflitis, es un episodio grave, localmente invasivo, que se caracteriza por fiebre con dolor abdominal, distensión, edema y ascitis. En ella, existe disrupción de la mucosa gastrointestinal por una infección polimicrobiana de microorganismos Gram-negativos de la biota intestinal y anaerobios, favoreciendo la translocación de bacterias a la circulación sistémica. Se debe realizar ecografía abdominal para evaluar engrosamiento de la pared intestinal; si es mayor de 5 mm, es considerado anormal y plantea su diagnóstico, mientras que un engrosamiento mayor de 10 mm se relaciona con mayor mortalidad (9,22); ante síntomas gastrointestinales como diarrea se debe tomar un coprocultivo y Gram de materia fecal; si el paciente cursa con mucositis grado III se debe ordenar estudios microbiológicos de la mucosa, si se disponen, para descartar lesiones por

herpes virus o sobreinfección bacteriana; ante esofagitis está indicada la biopsia de mucosa para su estudio histológico o microbiológico (3,10,12,19).

Otros exámenes deben usarse de forma razonable y realizarse en aquellos casos en que existan hallazgos en la historia clínica o el examen físico que sugieren focos de infección diferentes. Es así como, en caso de que exista síntomas como tos realizar también cultivo y Gram de esputo. Frente a sospecha e infección de sistema nervioso central se debe realizar punción lumbar, siempre que exista un recuento plaquetario superior a 50.000 cel/mm³, para toma de citoquímico, tinción de Gram, cultivo, detección de antígenos, KOH, tinta china y detección de ADN mediante reacción en cadena de polimerasa. Ante un antecedente de exposición doméstica a aves debe realizarse test para criptococosis. En pacientes con lesiones cutáneas nodulares debe realizarse biopsia de piel, de forma inmediata, para descartar dermatomicosis o émbolos sépticos (9, 10, 12,19).

En los últimos años se han evaluado estrategias de identificación de microorganismos bacterianos y micóticos diferentes a los cultivos y que están disponibles en algunas instituciones en Colombia, como la espectrometría de masas (MALDI-TOF) que ha mostrado utilidad como opción rápida que se puede emplear a partir de las colonias aisladas en cultivos (21) y los ensayos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), como el sistema PCR multiplex Film Array, que mejoran la detección, en horas o días, pero la mayoría de las veces presentan dificultades técnicas, por la utilización de métodos aun no estandarizados (21).

2.8 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO

El riesgo de bacteriemia es heterogéneo entre los pacientes con NF, debido a ello se requirió estratificar dichos pacientes para un manejo oportuno y apropiado. En adultos existe una escala de estratificación de la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC), la cual no es reproducible en niños por tener parámetros que no son aplicables en ellos (25,27). Se están realizando estudios para establecer parámetros clínicos predictivos para determinar infección de bajo o alto riesgo en NF para bacteriemia y muerte. La colaboración global llamada Predicting Infectious Complications in Children with Cancer (PICNICC) muestra una correlación predictiva con las estimaciones reales, con validez interna, pero antes de ser aplicada de forma general, necesita ser validada externamente. En el 2017, las guías de la ASCO establecen las escalas de estratificación pediátrica para pacientes de bajo riesgo que han sido validadas en el mundo y recomiendan adoptar alguna de ellas (25,27). Ninguna de las escalas ha mostrado ser superior con respecto a otra y los factores más importantes asociados con alto riesgo son:

Factores del paciente:

- Edad < 1 año.
- Neoplasia maligna: Leucemia mieloide aguda (LMA), linfoma de Burkitt, leucemia linfocítica aguda (LLA) en inducción, LLA en recaída, enfermedad progresiva, trasplante de médula ósea reciente.
- Enfermedad no controlada: inducción, recaída, segundo tumor, segunda línea de tratamiento, compromiso medular, enfermedad genética asociada.
- Uso de catéter venoso central.
- Aparición de fiebre durante los primeros 7 días de finalizada la quimioterapia.
- Historia previa de neutropenia.
- No uso de antibiótico profiláctico o de factor estimulante de granulocitos (G-CSF).
- Tratamiento muy mielotóxico (citostáticos).

Factores clínicos:

- 1) Grado de temperatura > 39°C.
- 2) Mala apariencia clínica del niño.
- 3) Alteración del estado neurológico.
- 4) Inestabilidad hemodinámica: presencia de hipotensión de acuerdo a las tablas definidas según edad y talla, taquipnea.
- 5) Hipoxemia, infección de tracto respiratorio superior o alteración a la radiografía de tórax.
- 6) Vómito o dolor abdominal.
- 7) Presencia de foco infeccioso identificable:
 - a. Mucositis grave, gingivitis necrotizante, celulitis extensa, celulitis en cara o perianal, tiflitis, enteritis, neumopatía, distrés respiratorio, sepsis y/o bacteriemia.
- 8) Comorbilidades:
 - a. Hipoglucemia, hipomagnesemia, hiponatremia, sangrado incoercible, hipertensión arterial, insuficiencia renal, insuficiencia hepática.
 - b. Episodio de NF intrahospitalario.

Factores de laboratorio:

- a. Grado de neutropenia: Neutropenia profunda: menos de 100 cel/mm³.
- b. Duración de la neutropenia: > 7 días.
- c. Valor de PCR: > 90 mg/L.
- d. Procalcitonina > 2 ng/ml (biomarcador más sensible y específico que la PCR para el diagnóstico y seguimiento de infecciones bacterianas severas, asociado con infección bacteriana invasiva) (26). Han surgido estudios que han demostrado que la elevación de la interleuquina 8 es un mejor predictor de sepsis que la procalcitonina (9).
- e. Conteo de plaquetas: < 50000 cel/mm³.
- f. Nivel de hemoglobina: < 7 mg/dl.
- g. Conteo total de leucocitos: < 500 cel/mm³.
- h. Conteo absoluto de monocitos: < 100 cel/mm³.

La mayoría de las escalas coinciden en que existen tres criterios fundamentales para predecir el riesgo bajo (10):

- Conteo absoluto de monocitos mayor a 100 cel/mm³.
- Temperatura menor de 39°C.
- Procalcitonina menor de 2 ng/ml.

Otros factores de bajo riesgo son (3, 10):

- Enfermedad de base en remisión.
- Neutropenia que aparece después de más de 10 días de realizada la quimioterapia.
- Buen estado general.
- Estabilidad hemodinámica.
- Mayor de 12 meses de edad.
- Sin evidencia de mucositis, compromiso perianal, celulitis extensa o neumopatía.
- Evidencia de recuperación medular.
- PCR negativa.
- Ausencia de signos de comorbilidad graves asociados.
- Episodio de NF extrahospitalario.

De acuerdo a la evolución se clasifica en bajo riesgo si presenta (3):

1. Evidencia de recuperación medular: fase de salida con linfomonocitosis.
2. Hemocultivos negativos.
3. Afebril por más de 24 horas.
4. Infección localizada controlada.
5. Nivel de PCR bajos.

2.9 TRATAMIENTO DE LA NF TEMPRANA

El éxito del manejo de la NF requiere del reconocimiento y la reacción rápida ante una potencial infección. La educación a los pacientes, verbal y escrita, es de vital importancia para contactar de inmediato al servicio de urgencias. De igual forma, el tener protocolos claros sobre el manejo de este tipo de condiciones permite una respuesta rápida y estandarizada en la detección, control de los síntomas e inicio rápido del antibiótico apropiado para el paciente, antes de 1 hora desde su admisión (9). El retraso en esta práctica se asocia con prolongación significativa en la estancia hospitalaria y aumento en la mortalidad (12). Gracias a la estratificación del riesgo en los pacientes con NF, el manejo depende del bajo o alto riesgo de presentar bacteriemia.

NF de Bajo Riesgo: En los pacientes de bajo riesgo el manejo antibiótico puede ser realizado vía oral (de tolerar) y de forma ambulatoria, si existe la infraestructura para garantizar un seguimiento estrecho del paciente (19,24). En sistemas de salud donde no se cuenta con adecuada accesibilidad, el tratamiento hospitalario de inicio y luego ambulatorio se plantea luego de una adecuada categorización del riesgo y evaluación de las condiciones del paciente, foco infeccioso y documentación microbiológica dentro de las 48 horas iniciado el tratamiento (3). Se ha demostrado que el tratamiento oral ambulatorio es igual seguro que la terapia endovenosa, con la ventaja de que reduce los costos en salud con este tipo de estrategia y repercute positivamente en la actividad física, la autoestima del paciente y familiares (19). El antibiótico de elección debe permitir el manejo ambulatorio con mínimas dosis al día, de uso idealmente oral (3). Las guías recomiendan como terapia endovenosa la Ceftriaxona con o sin Amikacina o la terapia oral con la combinación de Ciprofloxacina más Amoxicilina Clavulanato como opciones. No se recomienda el uso empírico de cefalosporinas o penicilinas con acción antipseudomonal ni carbapenémicos, ya que el riesgo de padecer una infección por *P. aeruginosa* en

este marco es extremadamente bajo (menor de 5%) (28). La terapia antifúngica empírica tampoco está recomendada en los pacientes de bajo riesgo (10). Si la fiebre persiste por más de 48 horas en pacientes ambulatorios, estos deben ser rehospitalizados y manejados como NF de alto riesgo (3,4).

NF de Alto Riesgo: Aquellos pacientes de alto riesgo o en quienes no se ha logrado identificar el riesgo, se deben hospitalizar para iniciar manejo antibiótico endovenoso inmediato. Los antibióticos empleados, dependen de la epidemiología institucional basados en los microorganismos más frecuentes y su patrón de susceptibilidad y resistencia, enfocado en el uso de un régimen de amplio espectro que cubra microorganismos Gram-negativos incluyendo la *P. aeruginosa* y en circunstancias precisas, para cubrir microorganismos Gram-positivos que incluyen los SCN (19,28).

Los antibióticos de amplio espectro para BGN son los beta-lactámicos anti-pseudomonales, cefalosporinas de cuarta generación y carbapenémicos, todo igual de efectivos para el manejo empírico inicial (19, 24,28). Los estudios indican que la mortalidad es menor con las cefalosporinas de cuarta generación, por lo que se recomienda de primera línea de tratamiento empírico (24). Sin embargo, se debe tener en cuenta su selección de acuerdo al perfil de resistencia institucional principalmente para hacer uso razonable de los antibióticos en busca de evitar la resistencia a múltiples antibióticos. La monoterapia empírica está soportada por algunos meta-análisis en pediatría, en casos de pacientes con NF por lo demás estables, sin existir diferencias significativas en los desenlaces de mortalidad y falla al tratamiento al compararlos con regímenes combinados (19). Los carbapenémicos deben ser evitados como agentes empíricos en pacientes no complicados y sin riesgo para resistencia bacteriana, reservándose para aquellos pacientes seriamente enfermos: sepsis, infección intrahospitalaria, sospecha de tiflitis, recaída del episodio con la administración parenteral de cefalosporina en los 7 días previos, sospecha de infección por *B. cereus* según documentación microbiológica (3,22).

El cubrimiento antibiótico con glicopéptidos como la Vancomicina, no debe realizarse de rutina en el manejo empírico inicial, debe reservarse para adicionarse al manejo empírico en pacientes con factores de riesgo como la presencia de inestabilidad hemodinámica o foco infeccioso por CGP (infección de catéter central, celulitis, infección de tejidos blandos o neumonía), cuando ya existe confirmación microbiológica de bacterias Gram-positivas sensibles o en aquellos centros en los que el SAMR es un patógeno habitual asociado a catéteres vasculares de permanencia mediana y larga (3,19,24).

En los pacientes con catéter venoso central, se debe sospechar infección asociada a catéter, por tanto, se debe tomar muestras para cultivo de los diferentes lúmenes del dispositivo, así como hemocultivos periféricos. Ante la sospecha, se debe iniciar un glicopéptido a través del dispositivo para cubrir microorganismos Gram-positivos (12).

En caso de celulitis, se debe adicionar Vancomicina al tratamiento para cubrir patógenos de piel; como alternativa a los glicopéptidos se pueden usar el Linezolid y la Daptomicina, pero se requieren mayores estudios para evaluar su utilidad y depende de la disponibilidad de cada centro (12).

En caso de neumonía confirmada radiológicamente, se puede extender el tratamiento para microorganismos atípicos, como la *Legionella spp.* y *Mycoplasma spp.*, ante sospecha clínica y radiográfica, adicionando macrólidos a beta-lactámicos. Se debe considerar la infección por *P. jirovecii* en aquellos casos con taquipnea y desaturaciones con un mínimo esfuerzo; los factores de riesgo incluyen terapia previa con corticoides, uso de inmunosupresores después de trasplante de médula ósea, exposición a análogos de purinas o la no profilaxis con Trimetoprim-Sulfametoxazol. El tratamiento de elección es el Trimetoprim-Sulfametoxazol a altas dosis (12).

Ante infecciones intra-abdominales o pélvicas, se debe asociar el Metronidazol al tratamiento, particularmente si se sospecha de diarrea secundaria a infección por *Clostridium difficile*, a menos que el paciente esté con carbapenémicos o Piperacilina Tazobactam, que tienen adecuada cobertura anaeróbica (12). Otras indicaciones de antianaeróbicos son los abscesos odontogénicos, perianales, gingivitis necrosante y mucositis grave (3).

Las lesiones vesiculares son altamente sugestivas de infecciones virales por VHZ, después de la toma de muestra apropiada se debe iniciar tratamiento con Aciclovir. Ante sospecha de encefalitis viral, también se debe iniciar altas dosis de Aciclovir previa toma de punción lumbar. Si existe alta sospecha de infección por CMV se puede iniciar tratamiento con Ganciclovir (1,12).

La evaluación clínica del paciente está determinada según la severidad del cuadro. En caso severo, se requiere estrecho seguimiento cada 2-4 horas, seguimiento de laboratorio cada 24 a 72 horas hasta desaparecer la fiebre u obtenerse recuento absoluto de neutrófilos $> 500 \text{ cel/mm}^3$ (12).

Ante una evolución desfavorable con pobre respuesta a la terapéutica instaurada, se debe realizar nuevamente examen físico completo exhaustivo, toma de nuevos exámenes y cultivos, así como estudios especiales como ecocardiograma o tomografía de senos paranasales, tórax y/o abdomen de acuerdo a la sospecha clínica (10). En los pacientes con inestabilidad hemodinámica, que han recibido antibiótico previo, se debe incluir el cubrimiento para microorganismos resistentes tanto Gram-negativos (mediante la asociación con aminoglucósidos, fluoroquinolonas), como para CGP (Vancomicina) (4, 19, 24, 29). En caso de alergia a betalactámicos se puede usar como alternativa la Ciprofloxacina junto a la Clindamicina o Vancomicina (10). Esta decisión debe ser realizada por los oncólogos, infectólogos, microbiólogos y farmaceuta en conjunto (19,24).

El tratamiento empírico inicial debe ser revisado a las 72 a 96 horas de iniciado, a menos que exista una condición que determine su modificación temprana, como la identificación de un germen o el deterioro clínico del paciente (25,29). En este periodo los escenarios a afrontar son:

1. De identificarse el patógeno, se debe realizar tratamiento específico guiado por el infectólogo pediatra y basado en el test de susceptibilidad incluyendo la concentración inhibitoria mínima (MIC) mediante escalamiento o desescalamiento del mismo (25).
2. En caso de no identificarse el patógeno, aumentar el esquema antibiótico en caso de deterioro del paciente; en paciente estable se debe continuar el tratamiento establecido, no existe criterio para escalonar la terapéutica, pero se debe continuar repitiendo los hemocultivos o cultivos de posibles focos infecciosos encontrados, incluyendo exámenes para hongos y virus (25).
3. Si los cultivos son negativos, se puede realizar des escalamiento (25).

Duración del Tratamiento

Una vez se documenta la infección microbiológicamente el tratamiento se debe continuar por lo menos 7 días, con al menos 4 a 5 días afebriles. En caso de fiebre de origen desconocido con resolución de la fiebre y recuentos de neutrófilos en ascenso, se debe continuar la antibioticoterapia empírica 48 horas más luego de la defervescencia (25,29).

La suspensión del manejo antibiótico empírico en los pacientes de bajo riesgo, está indicado si han permanecido por lo menos 24 horas afebriles, los cultivos son negativos a las 48 horas de tratamiento y hay evidencia de recuperación medular; la ASCO recomienda débilmente suspenderlo luego de 72 horas, independiente de la recuperación medular, siempre que se haga un seguimiento estrecho (24).

En los pacientes de alto riesgo, la ASCO recomienda que en aquellos pacientes que han respondido a la antibioticoterapia empírica inicial, se puede discontinuar el cubrimiento doble para microorganismos Gram-negativos o glicopéptidos empíricos luego de 24 a 72 horas, si no existe indicación microbiológica específica para continuarlos (24). Se considera que es seguro suspender el antibiótico una vez ha cesado la fiebre junto con la observación de recuperación medular, dado que se ha visto que la suspensión del esquema antibiótico antes de la recuperación del conteo de neutrófilos favorece la reaparición de fiebre, aparición de bacteriemia, requerimiento de cuidado intensivo y potencial muerte (19,29).

2.10 ABORDAJE DE NF PROLONGADA

Los pacientes con NF prolongada deben vigilarse cuidadosamente para evaluar los siguientes factores: presencia de foco infeccioso oculto persistente no resuelto, dosis subterapéuticas de antibióticos, resistencia a los antibióticos instaurados, aparición de nuevo foco infeccioso, a descartar en primera instancia la IFI o infección mixta (3,19).

Clínicamente existen dos escenarios en los que se debe sospechar enfermedad fúngica invasiva (17):

- Fiebre prolongada en paciente neutropénico.
- Fiebre recurrente durante el mismo episodio de neutropenia cumpliendo manejo antibiótico de amplio espectro.

La duración de la neutropenia como riesgo no está bien establecida, pero algunos estudios observacionales establecen un mayor riesgo con neutropenias de más de 10 a 15 días. El grado de neutropenia asociado a IFI es con conteo absoluto de neutrófilos menor de 100 cel/mm³, al igual que un conteo de monocitos menor de

100 cel/mm³. Otro factor vinculado es el uso de altas dosis o exposición de más de 10 días de esteroides. Dentro de las neoplasias más asociadas a riesgo de IFI se encuentran las leucemias mieloides agudas, recaída de LLA y pacientes trasplantados. Sin embargo, no existen estudios dirigidos a predicción de riesgo de IFI en niños con NF (1,17). Se considera que los mismos factores de riesgo para IFI corresponden al mismo riesgo de infección asociada al cuidado de la salud, sobre todo para microorganismos oportunistas intrahospitalarios.

No existen hallazgos clínicos específicos que sugieran IFI. Algunos signos son orientadores, tales como NF prolongada por más de 96 horas en pacientes de alto riesgo y se debe sospechar aspergilosis pulmonar en presencia de dolor pleurítico, hemoptisis y derrame pleural o infiltrado pulmonar localizado. Los infiltrados refractarios y tardíos pueden ser los mismos microorganismos en fase temprana sumándose otras bacterias como *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium spp.*, *Nocardia spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* y micosis especialmente *Aspergillus spp.*, *P. jirovecii*, *Fusarium spp.* y *Mucor* (9). Los hemocultivos para hongos detectan entre 40 a 60% de levaduras de especie *Cándida*, mientras que para detección de *Aspergillus* es poco confiable (19).

Algunos biomarcadores séricos para hongos se han implementado en los últimos años como los galactomananos (GM) y los B-D-Glucanos (BG) dirigidos a la detección de aspergilosis (30). Los BG permiten detectar una variedad amplia de hongos patógenos invasores (excepto *Cryptococcus* y Mucorales) (VPP: 0.49, VPN: 0.96). Por su parte, los GM solo permiten detectar *Aspergillus* (sensibilidad: 89%, especificidad: 85%, VPP: 41%, VPN: 97%) (30). Otra herramienta que ha surgido para la detección de hongos patógenos es la Reacción en Cadena de la Polimerasa (sensibilidad: 76%, especificidad: 58%, VPP: 17%, VPN: 95%). La aplicación de estos exámenes depende de su disponibilidad y la probabilidad pretest y postest, para lo que se requiere validación externa de los estudios en los que han demostrado utilidad (30). En este momento, no hay datos suficientes para respaldar

el uso rutinario del análisis de BG en niños con fiebre y neutropenia persistentes (19, 24,30).

La tomografía axial computarizada de alta resolución y la RMN son métodos utilizados en los pacientes con NF prolongada para detectar focos infecciosos persistentes como en senos paranasales, tórax y abdomino-pélvico. Pero hacen falta más estudios para evaluar el impacto de estas medidas (19). La ASCO recomienda la realización del TAC pulmonar en los pacientes con alto riesgo de IFI e imagen de senos paranasales solo si existen signos o síntomas localizados (24). Los hallazgos más comúnmente relacionados con aspergilosis invasiva son los macronódulos con o sin signo de halo en "vidrio esmerilado", signo de aire creciente o lesiones nodulares con cavitación (10).

La ASCO sugiere la realización de cualquier modalidad de imagen abdominal en los pacientes con riesgo de IFI aun sin síntomas o signos abdominales; preferentemente ecografía, ya que es la más disponible, no hay exposición a radiación y no requiere sedación, basados en cuatro estudios que evidencian la presencia de imágenes consistentes de IFI en muchos pacientes sin síntomas localizados (24).

Cuando se confirma IFI, se recomienda exámenes de fondo de ojo, búsqueda de hifas o pseudohifas en orina, biopsia y cultivo de lesiones nodulares en piel, búsqueda de siembras fúngicas cardíacas, intra-abdominales, particularmente a nivel renal (9, 10,30).

Por el momento no existe una herramienta ideal que permita orientar el diagnóstico de los pacientes con NF prolongada. Se requiere de la combinación de dichas pruebas para poder orientar apropiadamente las decisiones clínicas en esta población; para lo que se necesitan estudios futuros para su validación (19).

2.11 TERAPÉUTICA DE LA NF PROLONGADA

Se ha documentado que hasta el 6% de los pacientes con LMA pediátricos desarrollan bacteriemia secundaria a pesar de tener adecuado cubrimiento para la infección inicial. Las guías en pediatría concuerdan en que la persistencia de fiebre aislada en paciente con NF estable, no es indicación de modificar o ampliar el cubrimiento antibiótico. En este caso, se debe mantener monitoreo estrecho para evaluar los cambios clínicos. Mientras que, en el paciente con deterioro clínico, es mandatorio ampliar o modificar el esquema antibiótico, individualizando cada caso enfocado a cubrir microorganismos resistentes Gram-negativos, Gram-positivos y anaerobios. En los pacientes en que se identifica microorganismo se debe ajustar el régimen antimicrobiano específico dirigido. Ante ausencia de datos definitivos, es razonable mantener el cubrimiento antibiótico de amplio espectro (19).

Los antimicóticos empíricos deben considerarse en pacientes con NF de alto riesgo que persisten con fiebre luego de 4 a 7 días de una adecuada antibioticoterapia de amplio espectro y sin identificación de foco infeccioso, sí existe alguno de los siguientes criterios (4):

1. Se anticipa que la duración de la neutropenia será mayor de 10 días.
2. Diagnóstico de: LMA, LLA de alto riesgo, recaída de LLA o reciente trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas.
3. Exposición a altas dosis de esteroides.

En los pacientes que no presenten estos criterios se puede evitar el inicio de dicha terapia.

Los agentes antimicóticos que se incluyen como opciones para el tratamiento empírico, son los productos de la Anfotericina B (desoxicolatoy liposomal), equinocandinas (Caspofungina o Micafungina) y azoles de espectro extendido (Voriconazol y Posaconazol) con relativa eficacia (31). Estudios recientes soportan

que tanto la Caspofungina como la Anfotericina B liposomal son los agentes antimicóticos de primera línea en pacientes con NF prolongada que no responde al cubrimiento antibiótico de amplio espectro con alto riesgo de IFI (19, 24,32). Se ha demostrado que no hay diferencia de seguridad y eficacia entre la Anfotericina B liposomal y la Caspofungina, con una clara disminución de efectos adversos con la Anfotericina B liposomal respecto a la desoxicolato (32). Los azoles son dejados como segunda línea alternativa. Entre las razones, una fundamental es la farmacocinética errática del voriconazol. Por su parte no existen dosis aprobadas para menores de 13 años para el Posaconazol, mientras el Voriconazol está aprobado para niños mayores de 2 años (19,24). El Fluconazol puede darse de primera línea si los datos epidemiológicos locales sugieren *Cándida* con baja resistencia a los azoles, en aquellos pacientes con bajo riesgo de IFI y que no hayan recibido azoles como profilaxis antimicótica o como tratamiento, ya que de lo contrario, el riesgo de especies resistentes como *Cándida krusei*, *Cándida glabrata* o infecciones por moho, es más probable (10, 12,33).

Los pacientes onco-hematológicos neutropénicos, al recuperar su respuesta medular, pueden presentar el fenómeno de reconstitución inmunológica, resultando en una respuesta inflamatoria descontrolada contra el agente infeccioso, con consecuente daño tisular, caracterizado por la reaparición de la fiebre, el empeoramiento de la clínica respiratoria, la progresión de las imágenes pulmonares con mejoría de los parámetros microbiológicos, que suele ocurrir dentro de los primeros dos días de la recuperación de la neutropenia. Es importante reconocerla para evitar cambios antifúngicos y estudios innecesarios (31,34).

La suspensión de la terapia antifúngica empírica aún no ha sido bien definida; algunos estudios recientes apoyan un enfoque conservador que consiste en continuar la terapia hasta la resolución de la neutropenia (19).

2.12 RESISTENCIA BACTERIANA

Según el test de susceptibilidad, una bacteria puede ser: sensible, resistente y en algunos casos de susceptibilidad intermedia a un determinado antibiótico, según las referencias del European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) o la US Food and Drug Administration (FDA). Se considera Multidrogorresistencia (MDR) cuando existe resistencia a al menos dos antibióticos que se usan empíricamente (cefalosporinas de 3ra o 4ta generación, carbapenémicos o Piperacilina Tazobactam), o resistencia a al menos tres de los siguientes: penicilinas antipseudomonales, cefalosporinas, carbapenémicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas, cuando existe combinación de mecanismos de resistencia (25).

Se ha observado un incremento de los patógenos Gram-negativos *Enterobacteriaceae* con fenotipos inusuales productores de: AmpC, betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas (EPC), como *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* resistente a carbapenémicos entre otras; además *Pseudomonas aeruginosa* MDR, así como *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente (SAMR) y *Enterococcus* resistente a Vancomicina (ERV). Más aún, recientemente han surgido reportes de casos de *K. pneumoniae* colistino-resistente (3,25). Se ha demostrado que una inadecuada cobertura de dichos patógenos favorece el incremento de mortalidad y hospitalizaciones prolongadas.

El principal factor de riesgo para infección por patógenos resistentes es una colonización o infección previa por organismos resistentes (25). Otros factores asociados son:

- Exposición a antibióticos de amplio espectro, especialmente a cefalosporinas de 3ra generación.
- Enfermedad grave.

- Infección intrahospitalaria.
- Prolongada estancia hospitalaria.
- Cateterismo urinario.
- Estancia en cuidados intensivos.

Escalamiento Antibiótico

En el contexto de régimen de monoterapia empírica inicial que cubre a los microorganismos más frecuentes como *enterobacteriaceas* y *P. aeruginosa*, excepto aquellas resistentes productoras AmpC, BLEE, carbapenemasas, MDR o microorganismos Gram-positivos inicialmente no cubiertos, la estrategia de escalamiento se define como el aumento del espectro antibiótico mediante monoterapia o en combinación, si existe deterioro clínico y aun no se conoce aislamiento microbiológico (3,25).

- SAMR: Considerar adicionar Vancomicina, Linezolid o Daptomicina.
- ERV: Considerar adicionar de forma temprana Linezolid o Daptomicina.
- BLEE: Considerar uso temprano de carbapenémicos.
- Carbapenemasas o MDR: Considerar el uso temprano de Polimixina-Colistina o Tigeciclina.

Desescalamiento Antibiótico

La estrategia de des escalamiento se define como el uso de antibiótico de espectro reducido dirigido a germen patógeno susceptible identificado en el laboratorio de microbiología (25).

Algunas estrategias recientemente implementadas para disminuir la resistencia antibiótica es la aplicación de las guías para el tratamiento racionalizado de antibióticos empíricos (35), el ciclado antibiótico mensual institucional para el tratamiento empírico de NF en niños. Los antibióticos involucrados son los utilizados de primera línea como Piperacilina Tazobactam, Meropenem, Cefepime y Ciprofloxacina (36).

2.13 INFECCIÓN DEL TORRENTE SANGUÍNEO

Según el Center for Disease Control and Prevention (CDC, 2018) (37):

- Criterio 1: Infección en paciente de cualquier edad en el que se documenta un organismo patógeno, en al menos uno de los especímenes de sangre obtenidos por hemocultivos o métodos microbiológicos no basados en cultivos realizados del torrente sanguíneo. No es necesario que existan signos o síntomas para cumplir con los criterios de infección del torrente sanguíneo confirmada por laboratorio (37).
- Criterio 2: Infección en paciente de cualquier edad que tiene al menos uno de los siguientes signos o síntomas: Fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$), escalofríos o hipotensión y en el que se identifica un microorganismo comensal en al menos dos especímenes de sangre recolectados en dos ocasiones diferentes que incluyen: difteroides (*Corynebacterium spp.* *C. diphtheria*), *Bacillus spp.* (*B. anthracis*), *Propionibacterium spp.*, SCN (incluido *S. epidermidis*), *S. viridans*, *Aerococcus spp.* *Micrococcus spp.* y *Rhodococcus spp.* (37).
- Infección en paciente menor de un año que tiene al menos uno de los siguientes signos o síntomas: fiebre ($> 38^{\circ}\text{C}$), hipotermia ($< 36^{\circ}\text{C}$), apnea o bradicardia, en el que se identifica un microorganismo comensal en dos o más muestras de sangre (37).

INFECCIÓN DEL TORRENTE SANGUÍNEO CONFIRMADA POR LABORATORIO ASOCIADO A DAÑO DE LAS BARRERAS MUCOSAS

Infección del torrente sanguíneo confirmada por laboratorio, documentada por criterio 1 con un organismo patógeno intestinal, o por criterio 2 y 3 por un *Streptococo* del grupo viridans y no otro microorganismo, en pacientes que cumplen al menos uno de los siguientes criterios (37):

1. Receptor de trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas en el último año con uno de los siguientes:
 - a. Enfermedad de injerto contra el huésped gastrointestinal de grado III o IV.
 - b. Diarrea de 120 cc/kg o más en 24 horas en pacientes menores de 18 años con inicio entre los 7 días calendario previos a los hemocultivos.
 - c. Neutropenia definida por al menos dos días consecutivos con recuentos de NA o leucocitos < 500 cel/mm³, presentados 3 días antes o 3 días después de los cultivos.

INFECCIÓN DEL TORRENTE SANGUÍNEO PRIMARIA:

Infección del torrente sanguíneo confirmada por laboratorio que no es secundaria a una infección en otra parte del cuerpo (37).

INFECCIÓN DEL TORRENTE SANGUÍNEO SECUNDARIA:

Infección del torrente sanguíneo que se cree inició a partir de una infección específica de otra parte del cuerpo. Para considerarlo secundario, debe existir un periodo en el cual se debe recolectar la muestra sanguínea para atribuirlo al sitio de infección primaria que incluye el tiempo de ventana de la infección (37).

INFECCIÓN DEL TORRENTE SANGUÍNEO ASOCIADA A CATÉTER CENTRAL:

Infección sanguínea confirmada por laboratorio donde se identifica el organismo y el paciente tiene un catéter central que ha estado vigente por más de dos días consecutivos calendario previo a la fecha del evento (37).

INFECCIÓN ASOCIADA A CATÉTER

Según la IDSA se considera infección asociada a catéter cuando, sin ningún otro foco de infección, presenta uno de los siguientes signos (4, 39, 40):

- 1) Fiebre.
- 2) Dolor o eritema o calor o secreción purulenta en el sitio de inserción o en el bolsillo subcutáneo si es implantable.

- 3) Escalofríos.
- 4) Hipotensión.
- 5) En menores de 2 meses la presencia de fiebre, hipotermia, apnea, bradicardia.

Según los hallazgos microbiológicos podemos encontrar:

1. Bacteriemia relacionada con catéter:

- a. Tras su retiro:

Se diagnostica si ocurre el aislamiento del mismo microorganismo (especie y antibiograma) en el hemocultivo periférico y en el aislado en la punta de catéter en un cultivo cuantitativo o semicuantitativo en un paciente con cuadro clínico de sepsis y sin otro foco aparente de infección (4,40).

El cultivo semicuantitativo de la punta del catéter corresponde a la técnica de Maki, consistente en rodar tres o cuatro veces sobre la superficie de una placa de agar-sangre, con la ayuda de unas pinzas estériles, el segmento intravascular de la superficie externa del catéter (3 a 4 cm del extremo distal). Es positivo cuando crecen 15 UFC o más por placa. El método cuantitativo es mediante la técnica de Brun-Buisson, consistente en introducir el segmento de catéter en un tubo de tioglicolato donde se agita; la suspensión es llevada a una placa de agar-sangre para su cultivo. Se considera positivo más de 1000 UFC/ml (4,40).

- b. De no retirarse el catéter:

Se considera diagnóstico cuando existe un cuadro clínico de sepsis, sin otro foco aparente de infección, en el que se aísla el mismo microorganismo en hemocultivos simultáneos cuantitativos, en una proporción superior o igual a 5:1, en las muestras extraídas a través del catéter respecto de las periféricas, o una diferencia de más de 120 minutos en el tiempo de detección entre el hemocultivo central del periférico (4,40).

2. Bacteriemia probablemente relacionada con catéter:

Ante un cuadro clínico de sepsis, sin otro foco aparente de infección, con hemocultivos positivos, en el que desaparece la sintomatología a las 48 horas de la retirada del dispositivo y sin tratamiento antimicrobiano eficaz frente al microorganismo aislado (4,40).

3. Colonización:

Aislamiento de microorganismos en el catéter, con hemocultivos negativos sin signos ni síntomas de infección (3,38).

4. Contaminación (38)

- a. Hemocultivo tomado del lumen del dispositivo intravascular positivo para germen contaminante con hemocultivo periféricos negativos sin cuadro clínico sugestivo.
- b. Hemocultivos tomados muestran más de dos microorganismos distintos contaminantes, desarrollo polimicrobiano o cuando el microorganismo aislado del hemocultivo es diferente del aislado en el sitio primario de infección.

5. No bacteriemia

Hemocultivos periféricos, del dispositivo y cultivo de la punta del dispositivo sean negativos.

RETIRO DE CATÉTER CENTRAL:

Los criterios de retiro de catéter son:

Flebitis, celulitis de sitio de entrada, tromboflebitis supurada, infección del túnel, infección del sistema implantado, persistencia de bacteriemia pese al tratamiento médico adecuado, sepsis no controlada, bacteriemia por *S. aureus*, fungemia, endocarditis, microorganismos del tipo de *Pseudomonas spp.*, *Bacillus spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Mycobacterium spp.* u otros de difícil erradicación, fiebre

persistente sin otro foco de infección identificable, ruptura del catéter y obstrucción (3,38-42).

El retiro de catéter debe ir acompañado de tratamiento antibiótico sistémico por mínimo 14 días más. En un paciente estable sin evidencia de aislamiento microbiológico o en caso de bacteriemia asociada a infección de catéter por SCN, se puede intentar preservar el catéter usando antibioticoterapia sistémica con o sin terapia de sellamiento (4, 12,38-42). El tratamiento prolongado está recomendado en bacteriemia asociada a infección de catéter complicada, definida como la presencia de infección profunda de tejidos blandos, endocarditis, trombosis séptica, fungemia o persistencia de bacteriemia por más de 72 horas luego de retirado el catéter recibiendo antimicrobianos apropiados (4,38-42).

2.14 PREVENCIÓN

Se han hecho estudios de tipo ensayo clínicos y meta-análisis que han demostrado que la profilaxis antibiótica ha disminuido el riesgo de infección en los pacientes adultos con patología hemato-oncológica, pero en niños aún se encuentra en estudio. La eficacia de la Levofloxacina como agente profiláctico ha sido comprobada en pacientes con neutropenia de corta o larga duración tanto para disminuir la aparición de fiebre como la mortalidad. Sin embargo, existe incremento de la resistencia antibiótica con su uso; así como favorece la aparición de infección micótica invasiva y la colonización por *Clostridium difficile* (19). La recomendación de profilaxis antibiótica se limita para los pacientes con alto riesgo de NF (quimioterapia intensiva) en los que se prevé una neutropenia profunda y prolongada. En caso de implementarse la profilaxis con fluoroquinolonas, se recomienda implementar estrategias de monitoreo de desarrollo de resistencia de los BGN (3,12).

Algunas guías recomiendan el uso de Trimetoprim-Sulfametoxazol interdiario como profilaxis contra *P. jirovecii* en niños y adultos en tratamiento quimioterápico o que usan corticoides por causas onco-hematológicas (9). Como profilaxis primaria su indicación es controversial, sin embargo, en aquellos con antecedente de haber padecido neumonía por *P. jirovecii* su indicación es válida como profilaxis secundaria en inmunosupresión (3).

La profilaxis antimicótica igualmente está en estudio, demostrándose que el Fluconazol ha sido efectivo en comparación con el placebo para reducir la IFI en pacientes trasplantados (19,24). Sin embargo, varios estudios en adultos trasplantados, sugiere que la profilaxis con Voriconazol, Micafungina y en especial Posaconazol pueden proveer mayor protección contra aspergilosis invasiva, principalmente en trasplante alogénico (19,24). Por lo anterior, las guías pediátricas soportan el uso de profilaxis antimicótica durante períodos de neutropenia en niños con LMA y quienes han sido recientemente trasplantados, pese a que aún no se dispone de suficiente evidencia que permita establecer la seguridad de su uso. Por ejemplo, el Posaconazol, que es el que muestra mejor impacto en profilaxis anti *Aspergillus*, ya que FDA solo lo aprueba a partir de 13 años de edad y EMA a partir de los 18 años. El Children's Oncology Group actualmente realiza un estudio para evaluar la utilidad de la Caspofungina y Fluconazol como profilaxis para *Candida spp.* en niños con patología oncológica. (19,24).

La profilaxis antiviral es controvertida, se recomienda en situaciones de brotes hospitalarios con circulación activa viral, principalmente en los pacientes trasplantados. Está recomendada la profilaxis postexposición a varicela con Aciclovir o inmunoglobulina específica contra VVZ (3).

La profilaxis primaria con G-CSF (por sus siglas en inglés: Factor estimulante de colonias de granulocitos), administrada inmediatamente al terminar el ciclo de quimioterapia intensiva, reduce el riesgo de NF en más del 50% en pacientes

adultos con tumores sólidos, sin afectar significativamente la respuesta tumoral o sobrevida del paciente. Se debe considerar si existe un riesgo anticipado de más del 20% de NF (4). La profilaxis secundaria con G-CSF, administrada en el curso de una NF posterior a finalizar el curso de quimioterapia, está indicada si la reducción de la dosis de quimioterapia está debajo del umbral o no se desea un retraso en su administración. La principal reacción adversa es el dolor óseo que se puede manejar con analgésicos estándar (12). Pegfilgrastim a dosis de 100mcg/kg o estándar total de 6 mg, dosis única en inyección subcutánea, 24 a 72 horas después del último día de quimioterapia, es equivalente a dosis de 5 mcg/kg/día de Filgrastim por 10 días o hasta la recuperación suficiente del recuento de neutrófilos absolutos. El uso de los G-CSF está indicado en situaciones de alto riesgo como leucemias agudas en tratamiento (LLA en fase de inducción, LMA al momento del diagnóstico, trasplante de células madres autólogo) como profilaxis, pero no se recomienda su uso como complemento a los antibióticos para NF ya establecida (10,12).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Describir las características microbiológicas y del patrón de susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones asociadas a neutropenia febril en pacientes hemato-oncológicos pediátricos en la CMISL durante el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2017.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estimar la incidencia de NF en la unidad de onco-hematología Pediátrica de la CMISL durante el periodo comprendido entre enero 2013 y diciembre de 2017.
2. Estimar la proporción de episodios de NF según el tipo de diagnóstico onco-hematológico.
3. Estimar la proporción de episodios de NF de bajo y alto riesgo.
4. Describir la frecuencia de NF según el ciclo de quimioterapia de las patologías hemato-oncológicas más frecuentes.
5. Describir los posibles focos infecciosos de las infecciones asociadas a los episodios de NF.
6. Señalar la frecuencia de bacteriemias confirmadas mediante hemocultivos.
7. Clasificar las neutropenias febriles según la etiología microbiológica aislada en cultivos (bacteriana, fúngica o parasitaria).
8. Describir los microorganismos específicos aislados causantes de NF.
9. Describir la susceptibilidad antimicrobiana de los micro-organismos aislados.

4. JUSTIFICACIÓN

Basados en que el cáncer es la primera causa de muerte no accidental en niños de países en desarrollo, incluido Colombia y siendo la NF una de las complicaciones más frecuentes, se considera que es una importante causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes. Es por ello, que la presencia de fiebre asociada a un conteo de neutrófilos bajos constituye una verdadera urgencia infectológica, en la que es necesario realizar una rápida evaluación e instauración de antibióticos de amplio espectro (1).

En los últimos años, se ha demostrado que estos pacientes no son un grupo homogéneo, por lo que actualmente se categorizan de acuerdo al riesgo (alto o bajo) de sufrir infecciones severas, bacteriemia o sepsis, es así como los pacientes con NF de alto riesgo requieren manejo intrahospitalario por su mayor complejidad (1,3).

La documentación microbiológica es una herramienta invaluable para su manejo; sin embargo, la cambiante tendencia en etiología de la bacteriemia y el patrón de susceptibilidad antimicrobiana comprometen la tasa de respuesta a los esquemas de tratamiento empírico. Esto último, debido a la presión selectiva de la Era antibiótica en la que nos encontramos, con los microorganismos emergentes y aparición de mayores perfiles de resistencia de los microorganismos habituales intrahospitalarios. Esta situación varía entre países, regiones e incluso centros hospitalarios en una misma ciudad, por lo que es altamente recomendable realizar vigilancia epidemiológica en forma estricta de los microorganismos identificados y de sus patrones de susceptibilidad a antimicrobianos, para realizar una terapia empírica racional y acorde a la realidad institucional (1, 3,22).

En el HUS, existe un estudio realizado entre el 2007 y 2009 sobre la caracterización de los pacientes pediátricos oncológicos con NF severa, en el que se describe por

primera vez, los microorganismos obtenidos en muestras microbiológicas realizadas a estos pacientes. Sin embargo, en la CMISL no existe un estudio similar ni tampoco datos descriptivos suficientes de la susceptibilidad antimicrobiana a nivel local. Estando convencidos de la necesidad de documentar el comportamiento epidemiológico de las infecciones en esta población vulnerable, permitió abrir la puerta a esta propuesta de investigación, en la que buscamos conocer la etiología infecciosa documentada en los pacientes con patología hemato-oncológica hospitalizados con NF, su patrón de susceptibilidad antimicrobiana y el grado de resistencia vigente a los medicamentos comúnmente utilizados en esquemas empíricos de manejo en la CMISL durante los últimos 5 años.

5. METODOLOGÍA

5.1 DISEÑO

Estudio observacional descriptivo de tipo cohorte retrospectiva.

5.2 POBLACIÓN

Población universo: Pacientes pediátricos con diagnósticos onco-hematológicos en Bucaramanga.

Población objeto: Pacientes pediátricos con patología onco-hematológica y NF hospitalizados en la CMISL en los últimos 5 años, desde enero de 2013 a diciembre de 2017.

5.3 MUESTREO

Censo: selección secuencial no probabilística de los casos consecutivos de los pacientes pediátricos onco-hematológicos con NF hospitalizados en la CMISL entre 01 de enero de 2013 a 31 de diciembre de 2017 que cumplan criterios de inclusión.

5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes menores de 18 años.
2. Hospitalizados en los servicios de pediatría en la CMISL entre enero de 2013 y diciembre de 2017.
3. Paciente con diagnóstico oncológico o hematológico susceptible de presentar NF.

5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes susceptibles de presentar NF, con patología hematológica secundaria a causas reumatológicas, nutricionales, metabólicas, endocrinológicas, infecciosas, farmacológicas diferentes a antineoplásicos e inmunológicos.
2. Recién nacidos.

5.6 VARIABLES

Para detallar las variables utilizadas en el estudio ver Anexo A.

1. FIND HOPE Pacientes:

CARACTERÍSTICAS GENERALES

- Código del paciente
- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Procedencia

ENFERMEDAD DE BASE

- Diagnóstico CIE10
- Tipo de enfermedad
- Órgano afectado

2. FIND HOPE Episodios:

EPISODIO DE NEUTROPENIA FEBRIL

- Número de evento
- Fecha de evento (aa.mm.dd)
- Edad (aa.mm)

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE BASE

- Tipo de tratamiento
- Último tipo de tratamiento
- Fase de quimioterapia (Aplica a los que tienen quimioterapia)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS INICIALES DEL EVENTO

- Temperatura (grados)
- Tiempo entre finalización del último ciclo de QT y el inicio de la fiebre (días)
- Estado hemodinámico
- Foco infeccioso clínico
- Portador de catéter implantable
- Recuento absoluto de neutrófilos
- Recuento absoluto de neutrófilos más severo
- Días de neutropenia documentados
- PCR y Procalcitonina
- Comorbilidades
- Tiempo de inicio de la fiebre e inicio de antibiótico
- Bacteriemia

- Esquema antimicrobiano en los últimos 3 meses
- Recibía profilaxis antimicrobiana previa a su ingreso

CARACTERÍSTICAS DE LA HOSPITALIZACIÓN

- Tiempo total de estancia hospitalaria (días)
- Causa de ingreso hospitalario
- Estancia en Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCI)
- Tiempo total de estancia en UCIP (días)
- Referencia
- Portador dispositivo invasivo
- Catéter Venoso central (CVC), Ventilación Mecánica (VM), Sonda Vesical (SV), Tubo a tórax (TAT)
- Otros
- Procedimiento quirúrgico
- Clasificación del riesgo de la NF

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO DEL EPISODIO

- Recibió tratamiento inicial
- Esquema antibiótico empírico inicial
- Duración de esquema antibiótico empírico
- Tiempo de inicio de antibiótico empírico inicial desde el ingreso
- Escalamiento antibiótico empírico previo a aislamiento
- Duración de esquema antibiótico empírico
- Esquema antimicótico empírico
- Tiempo de inicio de esquema antimicótico empírico
- Duración del esquema antimicótico empírico
- Esquema antiviral
- Tiempo de inicio de esquema antiviral empírico
- Duración del esquema antiviral empírico
- Terapia antibiótica dirigida

- Tiempo de tratamiento dirigido
- Uso de Estimulantes de colonias de granulocitos
- Desenlace

3. FIND HOPE Cultivos:

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS

- Cultivo realizado
- Fecha del cultivo
- Sitio de toma (Si es hemocultivo)
- Resultado del cultivo
- Total de gérmenes aislados
- Tipo de microorganismo aislado
- Germen específico aislado
- Matriz de reporte de antibiograma para Gram-positivos y Gram-negativos

5.7 PROCEDIMIENTOS

PROCESO DE AVAL DEL ESTUDIO

Se sometió a evaluación y aprobación por parte de los pares académicos evaluadores, asignados por el Departamento de Pediatría, el Comité de Postgrado de la Facultad de Salud de la UIS, el Comité de Ética de Investigación Científica institucional de la UIS (CEINCI) y el Comité de Ética Médica de la CMISL, para obtener los permisos pertinentes de los entes reguladores y la institución participante.

IDENTIFICACIÓN DE LOS PACIENTES

Se tuvo en cuenta las siguientes definiciones operativas para el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

Paciente susceptible de NF:

Todo aquel con diagnóstico de patología hematológica u oncológica definidos de alto riesgo, con progresión rápida de la enfermedad, o linfomas de estadios avanzados. Para efecto del estudio, es todo pacientes menores de 18 años hospitalizados en la CMISL durante los años 2013 a 2017 con código de diagnóstico hospitalario de ingreso/egreso/relacionados CIE 10: C00 a D89 (de las enfermedades hematológicas y oncológicas), con los siguientes criterios de exclusión:

- Duplicados en sus registros
- Diagnósticos no hematológico ni oncológico dentro de la codificación CIE10 (Ej. Lesión de sitio contiguo).
- Diagnósticos hematológicos u oncológicos no susceptibles de NF:
 - Anemias secundarias a déficit nutricional y que dentro de su curso no tengan riesgo de presentar aplasia (Ej. Anemia de causa infecciosa, anemias nutricionales que no produzcan aplasia, anemias por enfermedades crónicas no infiltrativas: ERA, hipotiroidismo, anemias por pérdidas, del recién nacido, anemias hemolíticas).
- Trastornos específicos de los eosinófilos y basófilos.
- Trastornos plaquetarios aislados (Ej. trombocitopenia de causa infecciosa, autoinmune, trombocitosis)
- Trastornos de la coagulación
- Tumores benignos

Episodio de NF:

1. Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ referida en la historia clínica: sea documentada por el acudiente y/o paciente o la documentada en la institución por equipo de salud reportado en la historia médica.
2. Neutropenia: Pacientes que tengan un recuento de neutrófilos absolutos $< 1500 \text{ cel/mm}^3$ al inicio del episodio y un recuento de neutrófilos absolutos más bajo $< 500 \text{ cel/mm}^3$ en algún momento de la internación.

Resolución del episodio de NF

Se consideró resolución del episodio cuando se cumplieron los siguientes criterios, independiente del lugar donde se encuentre el paciente (escenario hospitalario o ambulatorio):

1. Ausencia de fiebre por más de 72 horas después del último pico febril documentado.
3. Ascenso de recuentos de neutrófilos a más de 500 cel/mm^3 .
4. Resolución del proceso infeccioso con el que inicio el episodio.

REGISTRO Y MANEJO DE DATOS

Se efectuó por parte del personal investigador (auxiliares de investigación e investigador principal), quienes contaban con certificado de Buenas Prácticas Clínicas.

1. Se diseñó un formato de recolección utilizando el programa REDCap (Versión 6.14.2 - © 2018 Vanderbilt University), cuyo acceso es restringido mediante una cuenta de usuario autorizado con contraseña; en el cual se asignó un código individual a cada paciente registrado, el cual no tenía vínculo con el nombre ni documento de identidad, con el fin de mantener la confidencialidad de la información, además, el programa incluye su propio mecanismo de “Identifier variables” que se utilizó para reforzar este principio. El formato de recolección contó con tres bases de datos (Anexo F):

- a. Base de datos generales por paciente (FIND HOPE pacientes)
- b. Base de datos por episodio (FIND HOPE Episodios)
- c. Base de datos por cultivos (FIND HOPE Cultivos)

Para la identificación se usó:

1. Código de paciente
2. Código del episodio
3. Código del cultivo
2. Previo al inicio de la recolección de datos los autores encargados de este proceso fueron entrenados en el manejo del instrumento diseñado, a través de seminarios teóricos, orientados a la profundización del conocimiento en temas de NF y enfermedades onco-hematológicas en población pediátrica, y talleres prácticos, estos últimos con el objetivo de conocer el instrumento y el programa RedCap®, optimizando la estrategia de recopilación de la información.
3. Una vez obtenido el aval de los respectivos comités de ética, se solicitó la base de datos de los diagnósticos de ingresos/egresos/relacionados hospitalarios de cada año del estudio en la CMISL, se realizó filtrado basados en los diagnósticos CIE-10 oncológicos y hematológicos (Capítulo II y III correspondientes a C00 a D89), y posteriormente se recuperaron las historias.
4. Se realizó una prueba piloto con el objetivo de evaluar las habilidades y competencias de los recolectores y los potenciales errores presentes en el instrumento, para este fin se valoraron doce historias clínicas de pacientes que cumplieran los criterios requeridos para su inclusión en el estudio, se hizo retroalimentación del desempeño durante esta fase.
5. Todos los pacientes susceptibles de NF se registraron en la base de datos de susceptibles para lograr determinar la incidencia de NF en la unidad de onco-hematología Pediátrica de la CMISL durante el periodo de 5 años comprendido entre enero 2013 y diciembre de 2017.
6. Una vez identificados los pacientes afectados, realizamos la búsqueda del paciente y del adulto responsable, vía telefónica. Se explicó el estudio y se

obtuvo consentimiento informado verbal (Anexo D) y asentimiento informado verbal (Anexo E) en los pacientes que tenían más de 8 años de edad al momento de la llamada, para así poder hacer uso de la información contenida en el sistema electrónico de historias clínicas.

7. Se revisó las historias clínicas que cumplieron los criterios de inclusión, exclusión incluida la definición operativa de episodio de NF, tomando como fuente la historia clínica electrónica contenida en el programa institucional de historias clínicas de la CMISL (Icosalud), durante el periodo de estudio. La consolidación de la información y codificación se hizo directamente del sistema.
8. Se registró en el formato de recolección RedCap los casos detectados con NF, junto con las variables biosociodemográficas, clínicas, de laboratorio y terapéuticas en la base de datos por cada evento.
9. Se recolectaron las variables microbiológicas (cultivos + antibiograma) del resultado de laboratorio reportado en la historia clínica.
10. Se realizó doble digitación para disminuir los sesgos de medición durante el procesamiento de datos por error de codificación.
11. Se examinó la base de datos para corregir errores de digitación.
12. Mediante el código único se accedió a la información consignada para el análisis de los datos.

6. HIPÓTESIS

El trabajo de grado de la doctora Magda Trujillo Vargas titulado “Caracterización de los Pacientes Pediátricos Oncológicos con Neutropenia Severa Febril en el HUS en el Periodo de enero de 2007 a enero de 2008”, permitió estimar 35 episodios de NF de alto riesgo entre 21 pacientes durante los trece meses de estudio; este estudio encontró que el 21.9% tuvo cultivos positivos (*K. pneumoniae* multisensible, *S. aureus* oxacilino sensible, *A. baumannii* sensible y *C. parapsilosis* en hemocultivos, y *E. coli* resistente a aminopenicilinas en urocultivos).

Por otro lado, en el 2015, el trabajo de grado de la doctora Silvia Martínez buscó determinar la incidencia de eventos adversos y complicaciones asociadas con el tratamiento del cáncer pediátrico en el HUS y la CMISL en 75 pacientes (41 pacientes del HUS y 34 de la CMISL). La NF correspondió a la tercera complicación más frecuente, con 85 episodios (13.7% de las complicaciones) y una tasa de incidencia de 19.5 episodios/100 meses-persona; la mediana de presentación fue de 16 días luego de iniciada la quimioterapia.

Teniendo en cuenta la incidencia presentada por los trabajos anteriores, un paciente infantil con tratamiento hematooncológico presentó 2.34 episodios de NF al año en la CMISL y en promedio se atendieron 45 pacientes, lo que permitió estimar que en los 5 años propuestos del estudio se pudieron presentar alrededor de 500 (450 – 650) episodios de NF. Dado que el 22% de estos episodios conducen a un aislamiento microbiológico, se estimó que se podría obtenerse información de 110 (95 – 125) aislamientos, los cuales permitirían hacer la caracterización microbiológica y del patrón de susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos patógenos, información de la cual no tenemos una referencia local.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis descriptivo de las variables estudiadas. Se hizo un análisis inicial de tipo exploratorio antes de realizar el cruce de datos, identificando errores generados por digitación de datos.

Se examinaron los episodios con hemocultivos positivos, según los criterios establecidos por CDC como se describe en el estado del arte, para determinar los eventos de bacteriemia.

Se hizo una lectura interpretativa de los antibiogramas de los cultivos positivos en conjunto con la infectóloga pediatra investigadora, lo que permitió identificar el patrón fenotípico de resistencia antimicrobiana.

Se realizó un análisis por nivel de pacientes, episodios, cultivos, bacteriemia e interpretación de antibiograma en el programa Stata 14.0.

El análisis descriptivo univariado de las variables cualitativas se llevó a cabo mediante medidas de frecuencia absoluta y relativa usando proporciones, con intervalos de confianza del 95% (pese a que es un censo, consideramos que la población estudiada en la institución es una muestra de la población universo local). El análisis descriptivo univariado de las variables cuantitativas se realizó mediante medidas de tendencia central y medidas de dispersión, para ello se comprobó la normalidad de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Aquellas con distribución normal fueron expresadas en medias y desviación estándar (DE), mientras que aquellas sin distribución normal se registrarán como medianas y sus respectivos rangos intercuartílicos (RIQ).

Se calculó la incidencia absoluta y anual del primer episodio de NF durante periodo de estudio. Se trazó la tendencia de la incidencia, mortalidad y letalidad, con coeficiente de determinación de la ecuación (R^2) mayor de 0.8 para mayor aproximación al comportamiento real, igualmente para la resistencia antimicrobiana *in vitro* y patrón interpretativo de resistencia antimicrobiana.

Se realizó análisis bivariado para factores asociados a bacteriemia y patrón interpretativo de resistencia antimicrobiana de los microorganismos más frecuentes, usando para variables nominales: el test exacto de Fisher, variables dicotómicas: el test de Chi², y variables cuantitativas: el test de Mann-Whitney, con un intervalo de confianza de 95%.

8. RESULTADOS ESPERADOS Y POTENCIALES BENEFICIOS

8.1 RESULTADOS RELACIONADOS CON LA GENERACIÓN DE CONOCIMIENTO

Actualización de la información acerca de la NF y sus complicaciones infecciosas en los pacientes de onco-hematología pediátrica de la Clínica Materno Infantil San Luis.

- Indicador: Publicaciones
- Beneficiario: Comunidad científica, entidades de salud gubernamentales, pacientes, familia y comunidad en general.

8.2 RESULTADOS CONDUCENTES AL FORTALECIMIENTO DE LA CAPACIDAD CIENTÍFICA

Generación de conocimiento médico en la institución en la línea de NF para fortalecer el manejo integral acorde con la realidad institucional, e incentivar la conformación de comités de infecciones para su vigilancia epidemiológica.

- Indicador: Publicaciones, capacitaciones y reuniones intrainstitucionales.
- Beneficiario: Comunidad científica de la CMISL y pacientes, familiares y comunidad en general.

Fortalecimiento de destrezas educativas en el área clínica y de investigación del grupo de investigación PAIDOS.

- Indicador: Publicaciones, asistencias a congresos, capacitaciones y reuniones.

- Beneficiario: Comunidad científica nacional, Grupo de investigación PAIDOS – UIS, estudiantes vinculados al proyecto, CMISL y comunidad en general.

8.3 RESULTADOS DIRIGIDOS A LA APROPIACIÓN SOCIAL DEL CONOCIMIENTO

Se estimula a la creación de un sistema de vigilancia en el control de infecciones, incentivar el fortalecimiento de estrategias preventivas de infecciones en los pacientes y sus contactos a nivel institucional para que a un mediano y largo plazo se mejoren las estrategias de manejo, disminuya la frecuencia de infecciones en esta población y se disminuya el riesgo de resistencia antibiótica.

- Indicador: Publicaciones, capacitaciones y reuniones intrainstitucionales.
- Beneficiario: Comunidad científica de la CMISL y pacientes, familiares y comunidad en general.

8.4 RESULTADOS DIRIGIDOS AL IMPACTO AMBIENTAL

La recolección de los datos en base de datos electrónicas permitirá evitar el uso de papel, contribuyendo a las políticas ambientales de la UIS y CMISL.

8.5 RESULTADOS DIRIGIDOS AL IMPACTO ECONÓMICO

Se estimula a la vigilancia epidemiológica de las infecciones en la población hemato-oncológica pediátrica, lo que directamente se verá reflejado en mejoría de estrategias de prevención, tratamiento y consiguiente repercusión en los días de estancia hospitalaria y desenlaces.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El diseño del presente estudio fue concebido teniendo en cuenta los lineamientos internacionales y nacionales respecto a la bioética con el fin de garantizar la no vulneración de los derechos de los participantes. Obedeciendo al deber médico de proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de los sujetos que participan en la investigación. Los procedimientos llevados a cabo se realizaron bajo las normas del manual de buenas prácticas clínicas.

Se trata de un estudio observacional descriptivo tipo cohorte retrospectiva, que de acuerdo con los principios establecidos en la GPC/ICH y en la Resolución 008430 de Octubre 4 de 1993 para la investigación con seres humanos del Ministerio de Salud de la República de Colombia, según el artículo 11 se considera una investigación sin riesgo al no plantear ninguna intervención sobre los pacientes debido a que es un estudio retrospectivo en el que se recolectaran datos de historias clínicas. En cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 6 de dicha resolución, este estudio se desarrolló conforme a los siguientes principios de bioética:

- El principio de beneficencia estuvo implícito debido a la alta probabilidad de obtener resultados que permiten actualizar y ampliar el conocimiento general sobre el comportamiento microbiológico y su perfil de susceptibilidad en pacientes hemato-oncológicos con NF. Ya que permitió hacer uso de dicha información para identificar las necesidades institucionales para generar nuevas hipótesis que conduzcan a aumentar la producción científica e impulsen la creación de nuevas estrategias de manejo, de prevención y de vigilancia institucional del perfil de resistencia antibiótica institucional.

- El principio de no maleficencia se garantizó al no someter a riesgo a los pacientes estudiados, gracias a que no se realizó intervención de ningún tipo sobre los pacientes ni modificación sobre las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los participantes, ya que se obtuvo información de las historias clínicas directamente. De igual forma mediante el respeto de la confidencialidad e intimidad. Sin ningún riesgo desde el punto de vista ambiental.
- El principio de justicia se favoreció gracias a la inclusión de todos los niños con patologías onco-hematológicas que cursaron con NF durante el periodo de estudio.
- El principio de autonomía se respetó al obtenerse la información del estudio de forma veraz a partir de la historia clínica del paciente, respetando la privacidad del mismo y su capacidad de decisión mediante diligenciamiento del consentimiento y asentimiento informado verbal. Resaltando que el tratamiento de los datos personales fue bajo estricta confidencialidad.

Basados en la resolución 8430 de 1993 en el Capítulo III y Capítulo VI, la participación fue voluntaria a partir del consentimiento de informado verbal del representante legal del paciente (Anexo B) y asentimiento informado verbal (Anexo C) en los pacientes que tenían más de 8 años de edad al momento del estudio. Autorizaciones que se obtuvieron por vía telefónica. Se explicó el estudio, la finalidad del estudio, los datos a registrar así como el tratamiento de los datos personales. Los responsables legales del paciente fueron informados que tenían derecho de acceder, conocer, modificar, actualizar, rectificar o suprimir información suministrada así como revocar la autorización del manejo de los datos en cualquier momento.

En nuestro estudio, con el fin de mantener las reservas legales, se mantuvo estrictas medidas para proteger la integridad del paciente y la confidencialidad de la información obtenida. Garantizamos la protección de los datos personales según los lineamientos de la Resolución de la Rectoría de la Universidad Industrial de

Santander-UIS Número 1227 de agosto 22 de 2013, la cual incluye las disposiciones de la Ley Estatutaria 1581 de 2012 del Congreso de Colombia y del Decreto Nacional 1377 de 2013. Para tal fin, se garantizó una búsqueda de los pacientes basados en el diagnóstico hematológico y oncológico mediante código CIE-10 a partir de la base de datos de egresos hospitalarios (no a partir de la identificación de los pacientes), lo que permitió la obtención de la información requerida en el sistema de historias clínicas de la CMISL. No se realizó descarga de historias clínicas por parte de los investigadores, sino que la consolidación de la información y codificación se realizará directamente del sistema. Se utilizará un formato de recolección en el programa REDCap (Versión 6.14.2 - © 2018 Vanderbilt University), en la página: <https://redcap.uis.edu.co/redcap/> guardado en la Universidad Industrial de Santander bajo responsabilidad de los investigadores, cuyo acceso es restringido mediante una cuenta de usuario autorizado con contraseña; en el cual se asignó un código individual a cada paciente registrado, según el orden de inclusión en el estudio, no asociable con el nombre ni documento de identidad del participante. Además, el programa incluía su propio mecanismo de “Identifier variables” que fue utilizado para reforzar este principio. Mediante el código único se permitió acceder a la información alcanzada para el análisis de los datos que se realizó desde los computadores institucionales y del grupo de investigación, sin vulnerar la intimidad del titular de los datos.

Los datos tratados no se suministraron a terceros y se garantizó la seguridad de los registros evitando su adulteración, pérdida, consulta o uso no autorizado. Los investigadores participantes aprobaron el curso de Buenas Prácticas Clínicas del NIH, el cual está diseñado para entrenar a estos en la realización de investigaciones con sujetos humanos.

10. TRATAMIENTO DE DATOS

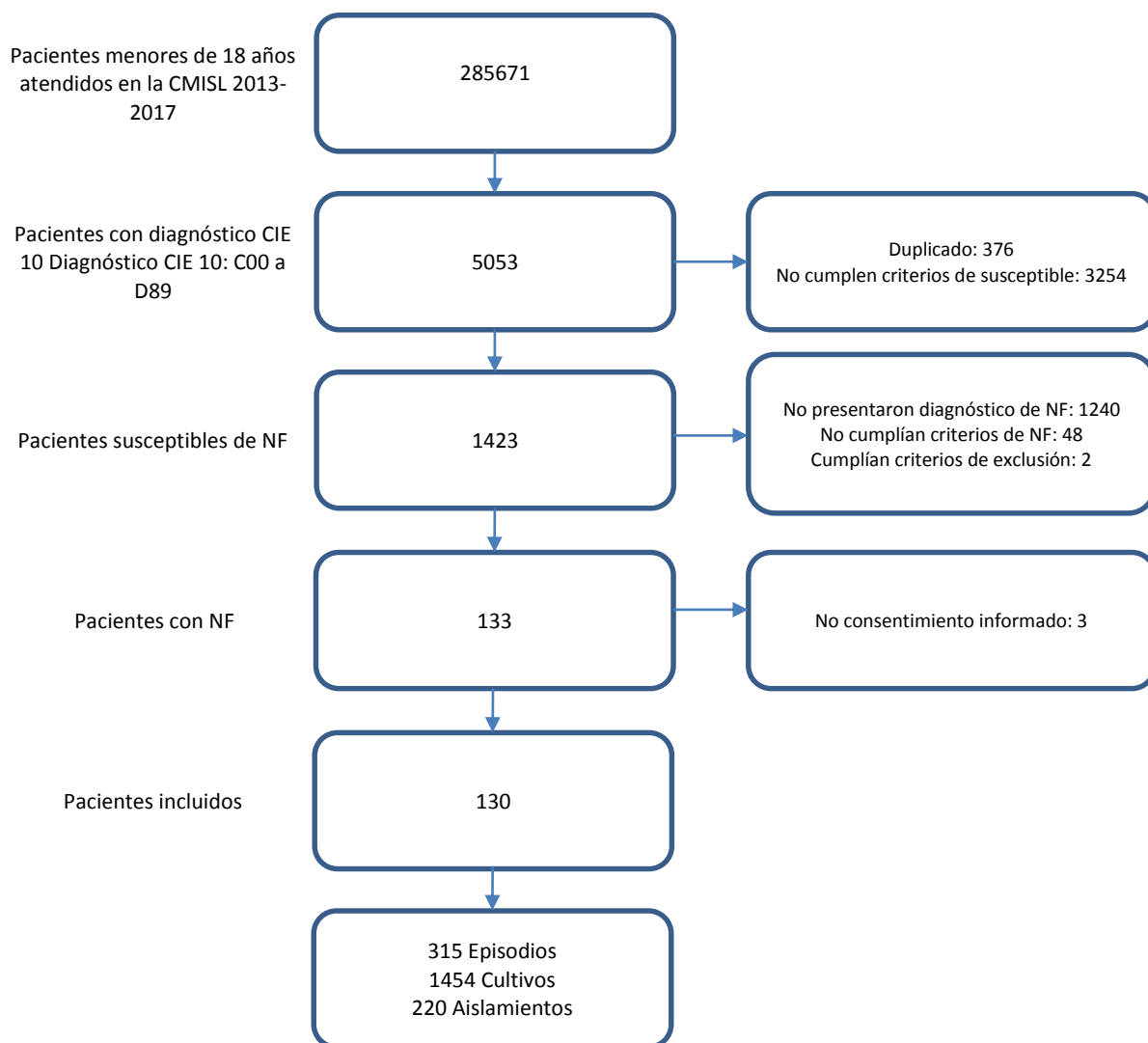
Dando cumplimiento a lo dispuesto en la Ley Estatutaria 1581 de 2012, a su Decreto Reglamentario 1377 de 2013 y a la Resolución de Rectoría 1227 de 2013, la Universidad Industrial de Santander adopta la política nacional para el tratamiento de datos personales, la cual será informada a todos los titulares de los datos recolectados o que en el futuro se obtengan en el ejercicio de las actividades académicas, culturales, comerciales o laborales derivadas de este proyecto de investigación. En tal sentido, el investigador principal de este proyecto manifiesta que garantiza los derechos de la privacidad, la intimidad y el buen nombre de los sujetos de investigación, en el tratamiento de los datos personales, y en consecuencia todas sus actuaciones se regirán por los principios de legalidad, finalidad, libertad, veracidad o calidad, transparencia, acceso y circulación restringida, seguridad y confidencialidad. Lo anterior implica que todas las personas que en desarrollo de las diferentes actividades del proyecto llegaran a suministrar cualquier tipo de información o dato personal podrán conocerla, actualizarla, rectificarla o suprimirla.

11. RESULTADOS

11.1 SELECCIÓN DE PACIENTES

Durante el periodo estudiado en la CMISL, de 1423 pacientes susceptibles, 130 cumplieron con los criterios de inclusión como se muestra en la figura 1.

Figura 1. Flujograma de la selección de pacientes.



11.2 CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN

Tabla 2. Caracterización de la población pediátrica con patología hemato-oncológica que cursaron con NF en la CMISL, 2013-2017.

Características	Años					Total
	2013 n (%)	2014 n (%)	2015 n (%)	2016 n (%)	2017 n (%)	
Pacientes susceptibles ^a	192	194	234	277	526	1423
Pacientes con 1er episodio de NF ^a	54	19	18	15	24	130
Pacientes atendidos por NF ^a	54	36	27	18	30	165
Episodios de NF ^a	105	90	44	36	40	315
Sexo Masculino	31 (57.84)	11 (58.89)	9 (50.00)	6 (40.00)	13 (55.56)	67 (51.54%)
Edad ^b	6.53 (3.09-10.02)	6.01 (2.01-10.03)	3.54 (2.08-8.03)	7.01 (3.07-11.00)	7.56 (2.54-11.04)	6.03 (3.02-10.01)
Incidencia pacientes con 1er episodio de NF ^c	28.13	9.79	7.69	5.42	4.56	9.14
Razón de pacientes atendidos con NF por pacientes susceptibles ^d	28.12	18.56	11.54	6.50	5.70	11.59
Mortalidad ^e	4 (2.08)	6 (3.09)	7 (2.99)	4 (1.44)	7 (1.33)	28 (1.96)
Letalidad ^f	4 (7.41)	6 (31.58)	7 (38.89)	4 (26.67)	7 (29.17)	28 (21.54)

Del total de pacientes estudiados, el 51.54% (n=67, IC_{95%} 42.87-60.11) corresponden al sexo masculino. Las edades oscilaron entre 1 mes y 16 años, con una mediana de 6 años y 3 meses (RIQ 3-10); siendo la mayoría procedentes de Bucaramanga (n=53, 40.77%). De las causas hemato-oncológicas, las más frecuentes fueron las neoplasias hematolinfoides (n=108, 83.08%, IC_{95%} 75.52-88-65), siendo la más frecuente la LLA (n=77, 59.23%, IC_{95%} 50.48-67.44). Los detalles de las características de la población están en la tabla 2 y figura 2-3.

^aNúmero total de pacientes. ^bMediana (RIQ). ^cIncidencia de pacientes con primer episodio de NF: Número de pacientes con primer episodio de NF/ Número de pacientes susceptibles cada año. ^dRazón de pacientes atendidos con NF por pacientes susceptibles: Número de pacientes atendidos con NF/ Número de

pacientes susceptibles cada año. ^eMortalidad por NF: Número de muertes por NF/ Número de Pacientes susceptibles cada año. ^fLetalidad por NF: Número de muertes por NF/ Número de pacientes con NF.

Figura 2. Procedencia de los pacientes con patología hemato-oculógica que cursaron con NF en la CMISL, 2013-2017.

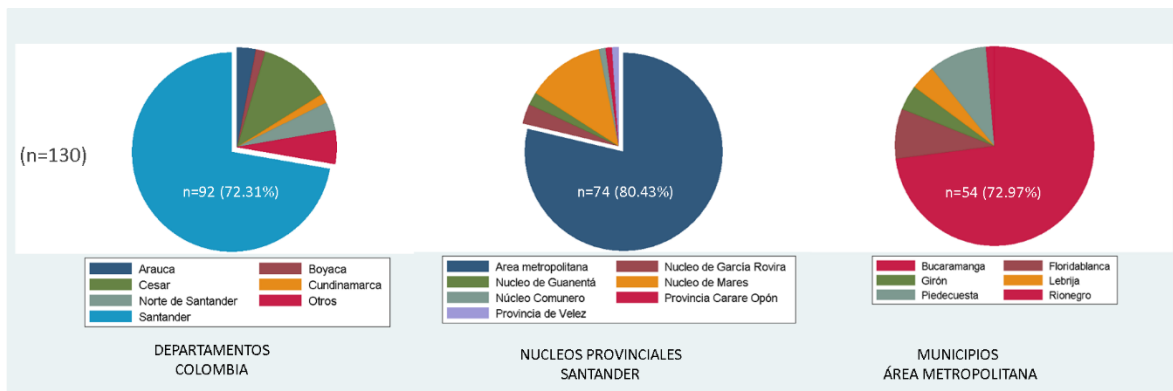
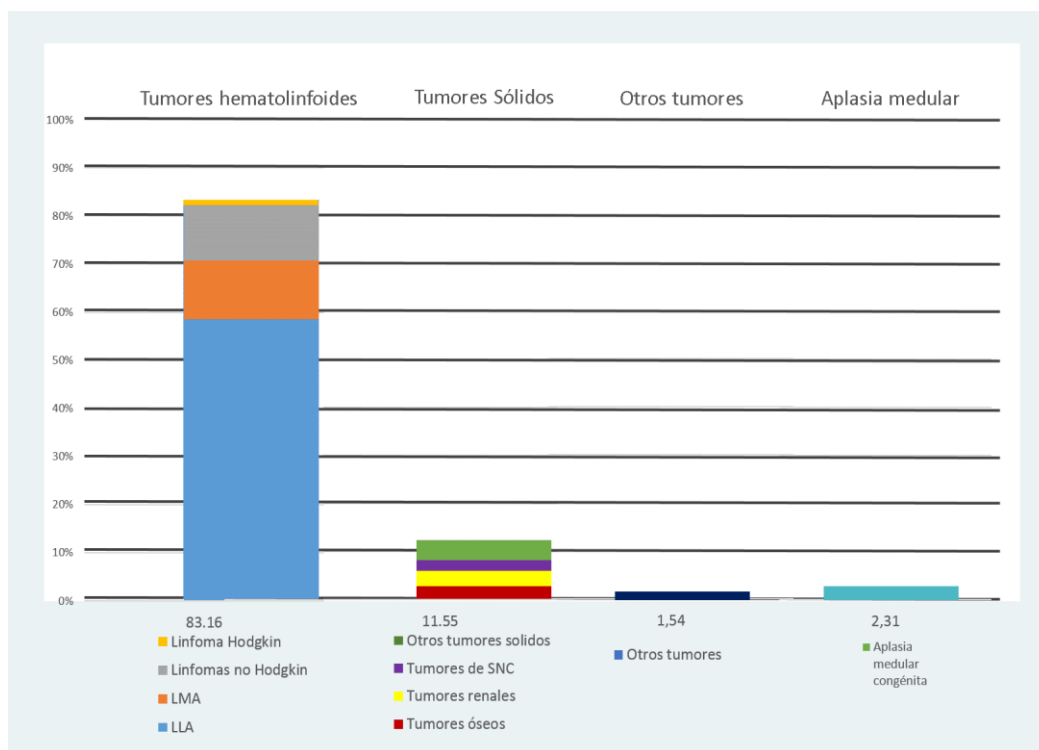


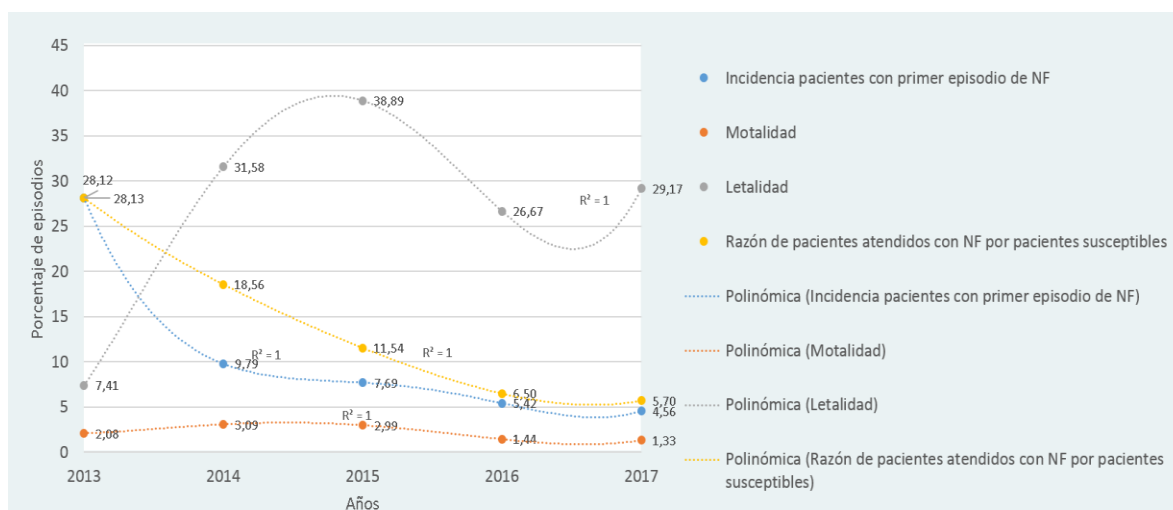
Figura 3. Distribución de los pacientes con patología hemato-oculógica que cursaron con NF en la CMISL según el diagnóstico, 2013-2017.



11.3 INCIDENCIA, MORTALIDAD, LETALIDAD POR NF

Se documentaron 315 episodios de NF, donde se describen hasta 9 episodios por paciente, el 77.69% corresponden a los primeros 3 episodios, para una media de 2.42 episodios por paciente y una incidencia acumulada de pacientes con primer episodio de NF de 9.14 (IC_{95%} 7.68 – 10.75), con una tendencia por año en descenso como se observa en la figura 4. La mortalidad del periodo acumulado es de 1.96 fallecidos por pacientes susceptibles, con una letalidad de 21.53 muertes por pacientes con NF durante todo el periodo. En la figura 5 se observa la tendencia de los episodios de NF y el número de episodios por pacientes que lo presentaron.

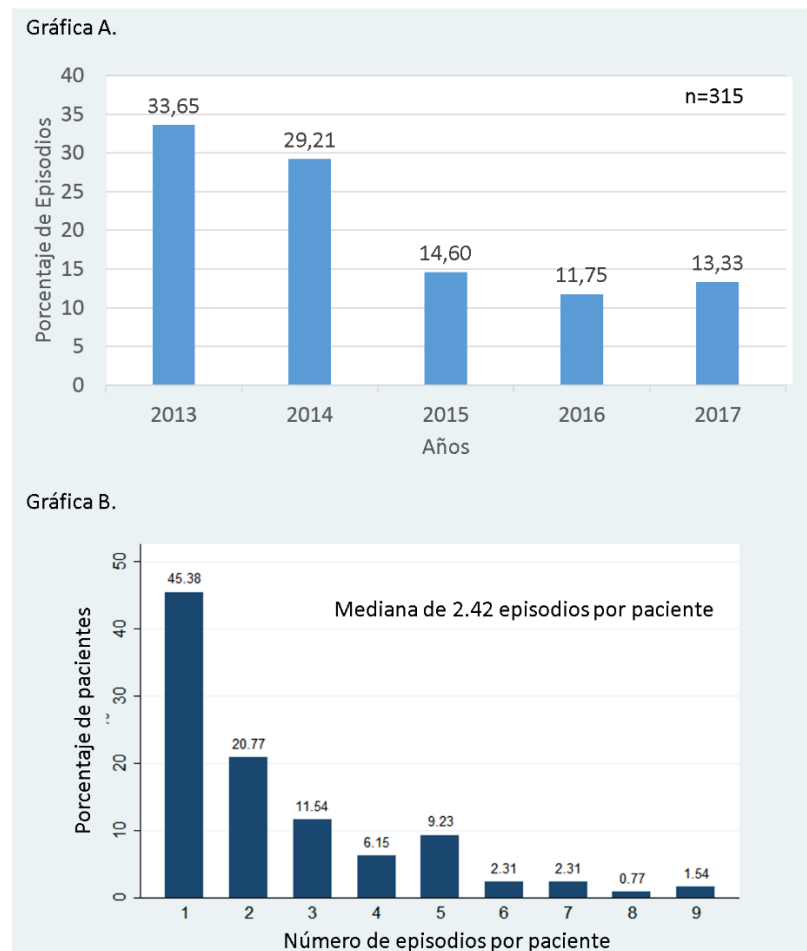
Figura 4. Tendencia de la incidencia, mortalidad y letalidad por NF en los pacientes del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMILS, 2013-2017.



Se describe: (Puntos azules) Incidencia de pacientes con primer episodio de NF: Número de pacientes con primer episodio de NF/ Número de pacientes susceptibles cada año; (línea punteada azul) Tendencia de la incidencia de pacientes con primer episodio de NF. (Puntos amarillo) Razón de pacientes atendidos con NF por pacientes susceptibles: Número de pacientes atendidos con NF/ Número de

pacientes susceptibles cada año; (línea punteada amarilla) Tendencia de Razón de pacientes atendidos con NF por pacientes susceptibles. (Puntos rojos) Mortalidad por NF: Número de muertes por NF/ Número de Pacientes susceptibles cada año; (línea punteada roja) Tendencia de la mortalidad. (Puntos grises) Letalidad por NF: Número de muertes por NF/ Número de pacientes con NF; (línea punteada gris) Tendencia de la letalidad por NF. R^2 : Coeficiente de determinación de la ecuación.

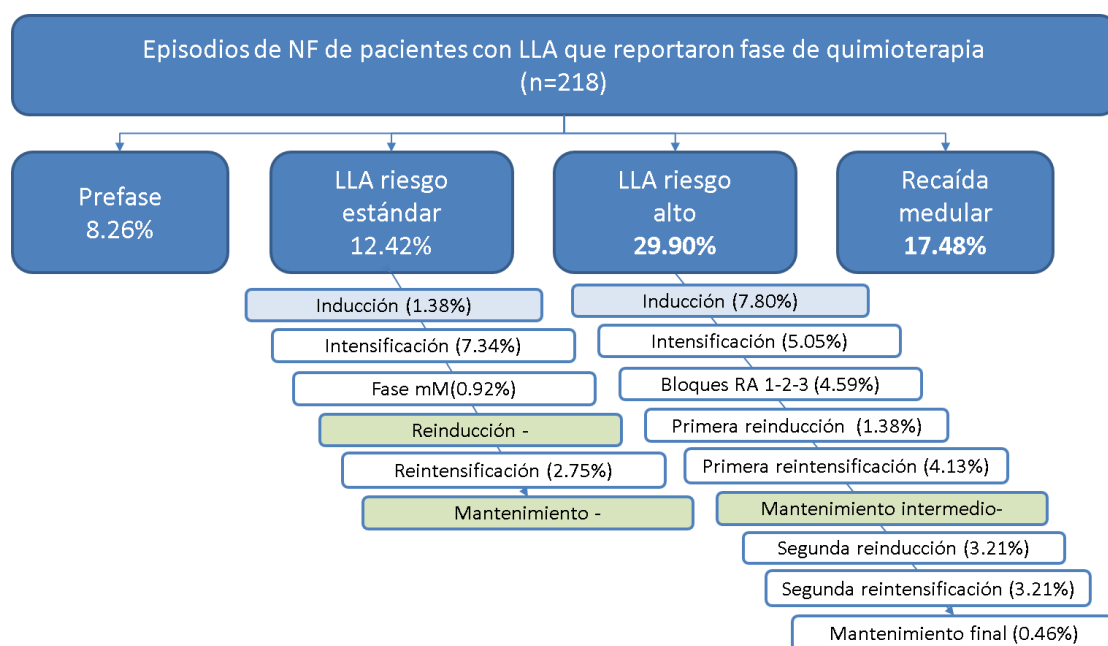
Figura 5. Número de episodios por pacientes con episodios de NF en servicio hemato-oncológico de pediatría de la CMISL, 2013-2017. Gráfica A: (barras azul rey) Porcentaje de episodios por año del total de episodios durante los 5 años del estudio. Gráfica B: (barras azul oscuro) Porcentaje de número de episodios por pacientes que presentaron NF durante el periodo estudiado.



11.4 CARACTERIZACIÓN DE LOS EPISODIOS DE NF

Del total de episodios obtenidos de los pacientes con LLA (n=77), se documentaron 218 episodios con fase de quimioterapia, correspondientes al 69.21% del total de episodios. En la figura 6 se describe la distribución de los episodios de NF según la fase de quimioterapia previa en pacientes con LLA. La mediana de tiempo entre el inicio de la fase de quimioterapia y la fiebre fue de 10 días (RIQ 4-13).

Figura 6. Porcentaje de episodios de NF en pacientes con LLA según el riesgo y la fase de quimioterapia de la enfermedad en pacientes del servicio de hematología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.



Se describen solo los episodios que reportaron fase de quimioterapia previa.

Dentro de los factores de riesgo previo al episodio, en el 31.11% (n=97, IC_{95%} 26.22-36.47) de los episodios describieron comorbilidades (como Síndrome de Down y otras cromosomopatías, cardiopatías congénitas, neumopatías crónicas,

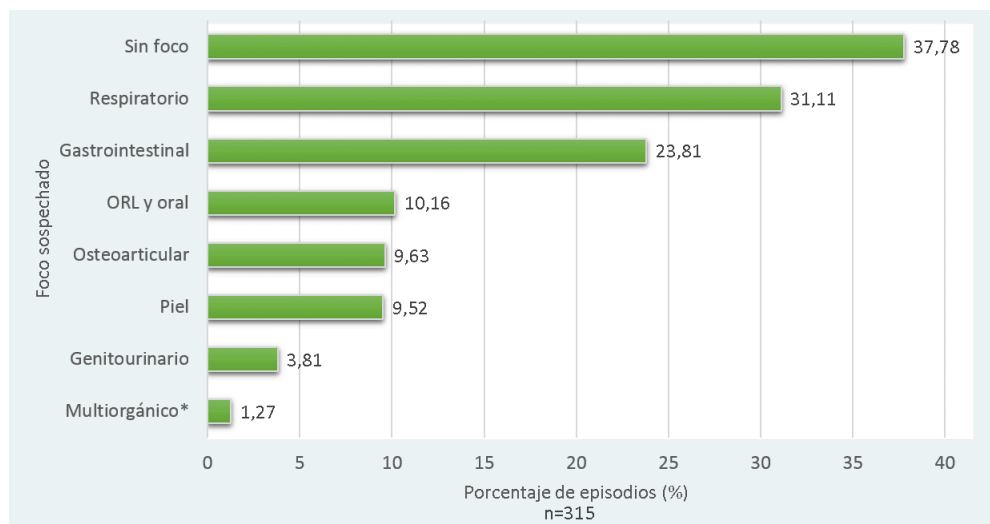
desnutrición, hipotiroidismo, epilepsia, retraso psicomotor, insuficiencia renal, trastornos electrolíticos); el 51.75% (n=163, IC_{95%} 46.18-57.25) de los episodios refirieron uso de antibiótico terapéutico en los 3 meses previos; el 16.92% (n=22, IC_{95%} 10.27-17.93) de los pacientes no usaban profilaxis previo al episodio; y en el 45.08% (n=58, IC_{95%} 39.64-50.64) de los episodios los pacientes eran portadores de catéter implantable.

De los episodios documentados, la causa por la cual ingresaron a hospitalización fue principalmente por NF (n= 224, 71.11%; IC_{95%} 65.83-75.87), seguido de inicio de estudio de la enfermedad hemato-oncológica (n= 45, 14.29%; IC_{95%} 10.82-18.63); otras causas fueron la quimioterapia intrahospitalaria y la terapia transfusional.

Para el diagnóstico de NF, las variables documentadas indican que la mediana de temperatura al inicio del episodio fue de 38.5°C (RIQ 38.2-38.9); por su parte, la media de conteo de neutrófilos absolutos al inicio del episodio fue de 80 (RIQ 14-280) y de conteo más bajo durante todo el episodio fue de 20 (RIQ 0-90), con una mediana de duración de la neutropenia severa de 7 días (RIQ 4-10) y una proporción de episodios con neutropenia prolongada de 32.38% (n=101, IC_{95%} 27.24-37.85).

Los focos infecciosos sospechosos al inicio del episodio, se encontró que no hubo compromiso de sistema nervioso central en ninguno de los caso y predominaron los pacientes que ingresaban sin sospecha de foco infeccioso, seguido de la sospecha de compromiso respiratorio y gastrointestinal como se observa en la figura 7.

Figura 7. Porcentaje de focos infecciosos sospechados al inicio del episodio de NF en los pacientes del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMSIL, 2013-2017.



Todos los pacientes se consideraron al inicio del episodio como de alto riesgo.

Referente a los parámetros de laboratorios relevantes, la proteína C reactiva se consignó en 304/315 episodios, con una mediana en el resultado de 48.00 (RIQ 24-192), mientras la procalcitonina se describió en 14/315 episodios, con una mediana de 1.49 (RIQ 0.38-8.70).

El manejo instaurado durante los episodios, reflejan que todos los niños recibieron antibiótico empírico inicial, como se ilustra en la figura 8 y en la tabla 3. Los antibióticos más usados fueron: Piperacilina Tazobactam, Cefepime y Vancomicina; en el 64.13% iniciaron monoterapia, en el 30.16% iniciaron terapia combinada con dos antibióticos, siendo más frecuente la asociación de Piperacilina Tazobactam con Vancomicina; y en el 5.07% usaron más de dos antibióticos combinados.

En el 33.33% (n=105, IC_{95%} 28.32-38.76) de los episodios se realizó escalamiento antibiótico empírico. Los antibióticos más usados como terapia escalonada fueron

el Meropenem y la Vancomicina, en el 13.65% (n=43) fue con monoterapia y el 19.68% (n=62) como terapia combinada de dos o más antibióticos. Referente a la terapia dirigida, solo el 18.73% (n=59) de los episodios usaron antibióticos específicos según el reporte de los cultivos, siendo la Piperacilina Tazobactam, Meropenem y Vancomicina los de mayor frecuencia.

Figura 8. Uso de los antibióticos durante los episodios de NF en los pacientes pediátricos del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.

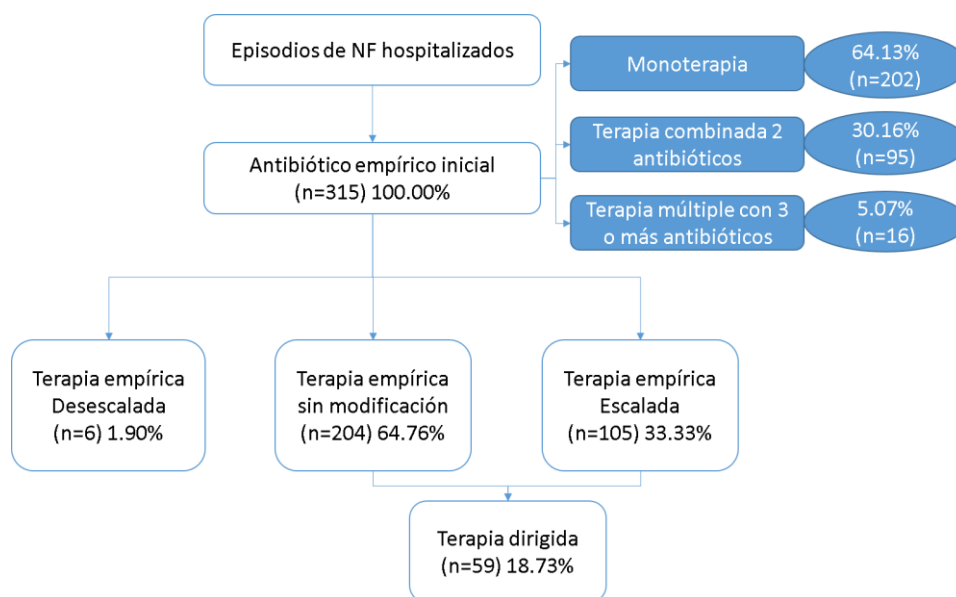


Tabla 3. Antibióticos usados en los episodios de NF en los pacientes del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.

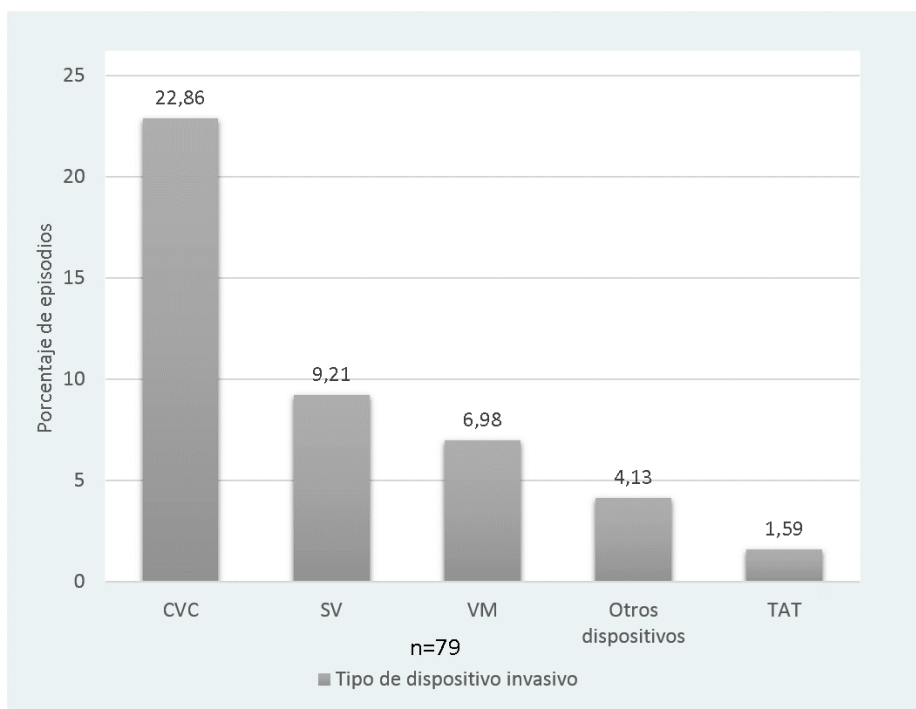
Antibiótico	Empírico (n)	%	Escalonado (n)	%	Dirigido (n)	%
Amikacina	29	9.20	8	2.54	8	2.54
Amoxicilina/Ampicilina	-	-	-	-	-	-
Ampi Sulb/ AmoxClav	17	5.40	1	0.32	-	-
Anfotericina B	-	-	17	5.40	1	0.32
Caspofungina	-	-	2	0.63	2	0.63
Cefalotina	1	0.32	-	-	1	0.32
Cefepime	118	37.46	14	4.44	4	1.27
Ceftriaxona	1	0.32	1	0.32	-	-
Ciprofloxacina	-	-	1	0.32	3	0.95
Clindamicina	1	0.32	8	2.54	1	0.32
Colistina	-	-	-	-	1	0.32

Antibiótico	Empírico (n)	%	Escalonado (n)	%	Dirigido (n)	%
Daptomicina	-	-	-	-	-	-
Fluconazol	-	-	89	28.25	-	-
Linezolid	-	-	1	0.32	1	0.32
Meropenem	18	5.71	50	15.87	13	4.13
Metronidazol	17	5.40	19	6.03	3	0.95
Piperacilina/tazobactam	153	48.57	19	6.03	15	4.76
Polimixina B	-	-	-	-	1	0.32
TMP-SMX	10	3.17	15	4.76	-	-
Vancomicina	68	21.59	53	16.83	11	3.49
Voriconazol	-	-	25	7.94	6	1.90
Otros	9	2.86	13	4.13	6	1.90
Ninguno	-	-	210	66.67	256	81.27

En alusión a los antimicóticos, se usaron en el 36.83% (n=116, IC_{95%} 42.32-31.65) de los episodios, siendo el Fluconazol el más usado de manera empírica y el Voriconazol como terapia específica (tabla 3). Adicionalmente, el 16.51% (n=52, IC_{95%} 20.36-12.22) de los episodios utilizaron antivirales (Aciclovir [n= 43, 13.65%] y el Oseltamivir [n= 9, 2.86%]).

Se observó que de los desenlaces evaluados en los pacientes durante los episodios, la mediana del tiempo de estancia hospitalaria general fue de 10 días (RIQ 6-21) y fue de 8 días (RIQ 5-12) ajustado solo por causa de ingreso hospitalario atribuido a NF; el 13.02% (n=41, IC_{95%} 7.42-21.48) presentaron algún grado de inestabilidad hemodinámica, siendo que el 5.08% (n=16, IC 2.01-9.98) requirieron al menos un inotrópico; el 15.87% (n=50, IC_{95%} 12.22-20.36) fueron sometidos a procedimiento quirúrgicos; el 15.24% (n=48, IC_{95%} 11.66-19.67) documentaron estancia en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCI), con una mediana de estancia de 5 días (RIQ 3-10); requirieron colocación de dispositivos invasivos el 25.08% (n=79, IC_{95%} 20.58-30.19), siendo el catéter venoso central el principal dispositivo documentado en el 22.86% de los episodios (n=72, IC_{95%} 18.53-27.84), como se describe en la figura 9. Adicionalmente, en el 23.45% (n=74) de los episodios se indicó el uso de estimulantes de colonias de granulocitos: Pegfilgrastim en el 5.04% (n=16, IC_{95%} 3.37-8.53) y Filgrastim en el 18.41% (n=58, IC_{95%} 14.49-23.11).

Figura 9. Distribución de los dispositivos invasivos usados en los pacientes con patología hemato-oncológica con NF en la CMISL, 2013-2017.



11.5 CARACTERIZACIÓN DE LOS CULTIVOS Y LOS AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS

Del total de episodios se obtuvieron 1454 cultivos, oscilando entre 1 y 33 cultivos por episodios, con una mediana de 4 (RIQ 3-5); el 14.72% (n=214, IC_{95%} 12.99-16.64) fueron positivos. Dentro de los tipos de cultivos realizados los más frecuentes fueron hemocultivos, seguidos de urocultivos y coprocultivos. Del total de cultivos, el 60.32% (n=877, IC_{95%} 57.77-62.80) fueron hemocultivos, siendo positivos 109, lo cual correspondió al 50.93% de todos los cultivos positivos y 12.43% de los hemocultivos. En tabla 3 se ilustran los tipos de cultivos y los resultados obtenidos.

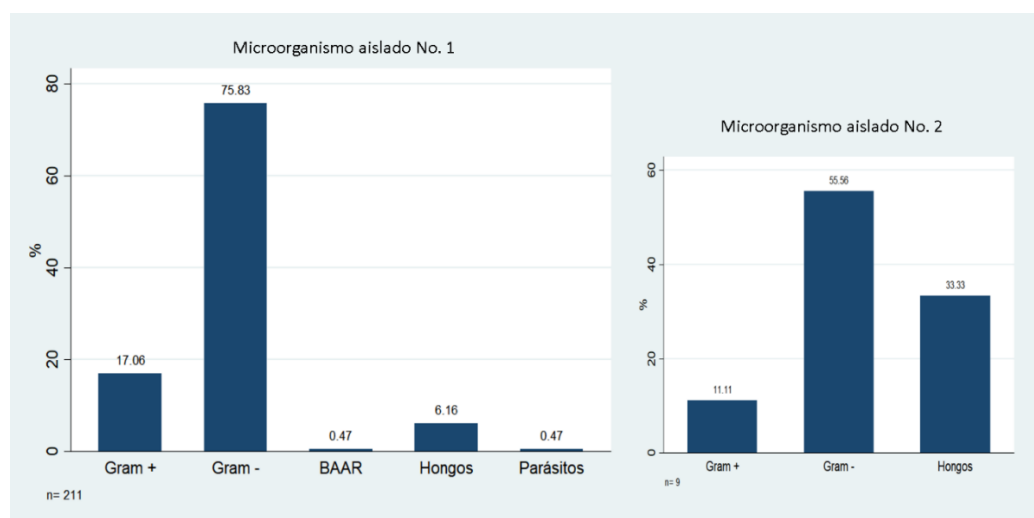
Tabla 4. Tipo y resultado de los cultivos realizados en los episodios de NF de los pacientes pediátricos del servicio de hemato-oncológica de la CMISL, 2013-2017.

Tipo de Cultivo	Resultado			Total n
	Positivos n(%)	Negativos n(%)	Indeterminado n(%)	
Hemocultivo	109 (12.43)	761 (86.77)	7 (0.80)	877
Urocultivo	17 (4.79)	336 (94.65)	2 (0.56)	355
Coprocultivo	53 (42.74)	70 (56.45)	1 (0.81)	124
CPC*	10 (62.50)	6 (37.50)	-	16
Cultivo de piel	5 (62.50)	3 (37.50)	-	8
Cultivo de esputo	1 (6.25)	15 (93.75)	-	16
Cultivo traqueal	-	10 (100.00)	-	10
Otros	19 (39.58)	27 (56.25)	2 (4.17)	48
Total	214	1228	12	1454

Se presentan resultados por filas. *CPC: cultivo de punta de catéter.

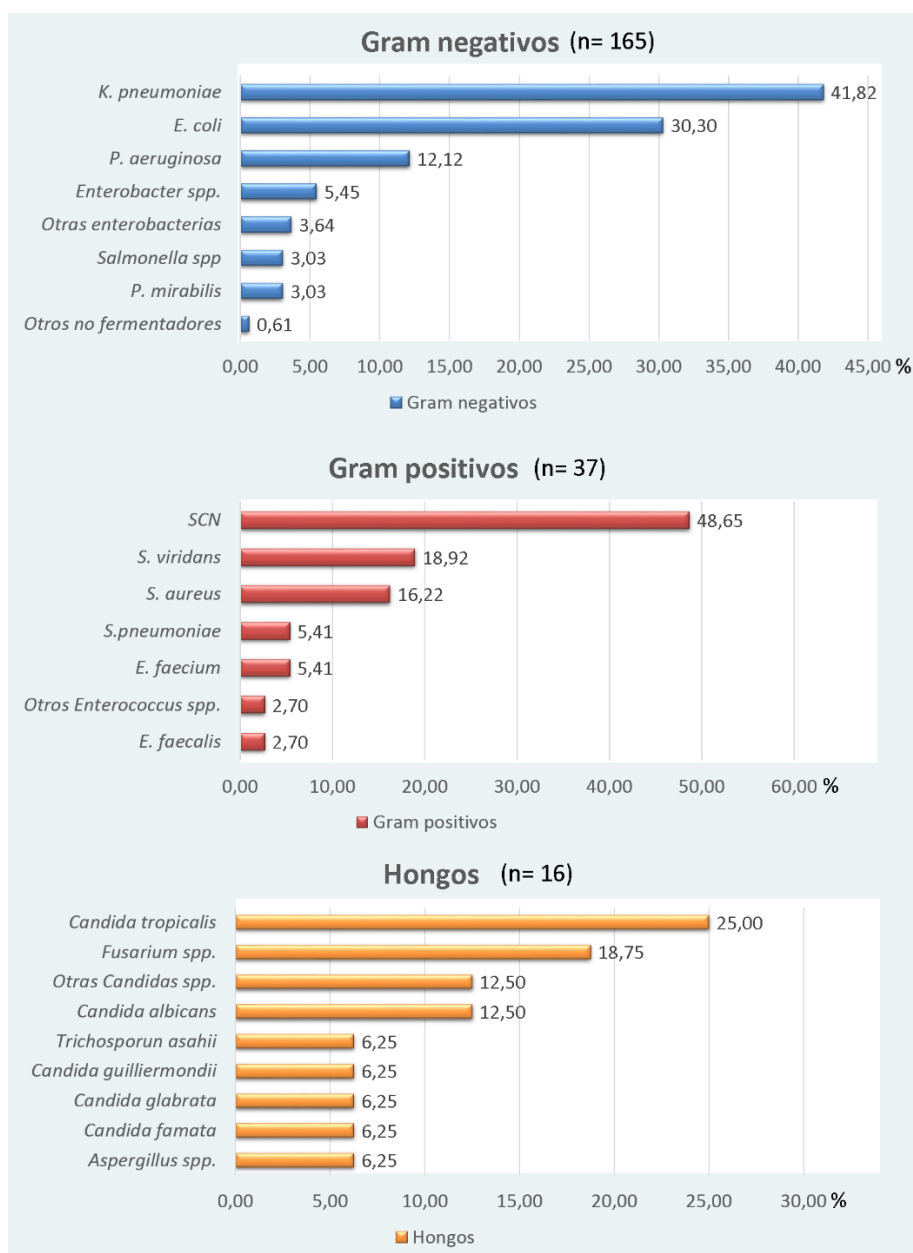
De los 214 cultivos positivos, se aislaron 220 microorganismos (202 cultivos reportaron un solo agente, 9 cultivos reportaron dos agentes) y 1 cultivo fueron contaminación (reportados como flora mixta o polimicrobiano). Los microorganismos aislados principalmente fueron los Gram-negativos; en la figura 10 y 11 se describen el tipo de microorganismos aislados y el microorganismo aislado específico, respectivamente.

Figura 10. Tipo de microorganismos aislados en los cultivos positivos de los pacientes hemato-oncológicos pediátricos de la CMISL, 2013-2017.



Microorganismo aislado No. 1 es aquel que en el cultivo se aisló como único o el primero reportado en los cultivos con aislamiento de dos agentes. Microorganismo aislado No. 2 es aquel que fue reportado de segundo en los cultivos con aislamiento de dos agentes.

Figura 11. Microorganismos específicos aislados en los cultivos de los episodios de NF del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.



11.6 DESCRIPCIÓN DE LOS EPISODIOS CON AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO

Al categorizar los aislamientos microbiológicos por episodios, en el 34.92% (110/315) de los episodios se documentó aislamiento microbiológico (cultivo positivo); de los cuales, los principales focos infecciosos documentados fueron la infección del torrente sanguíneo, infección de vías urinarias e infección de tracto gastrointestinal.

11.6.1 Infección del Torrente Sanguíneo. Al aplicarse los criterios del CDC para infección del torrente sanguíneo, se encontró que 38 pacientes la presentaron, para una incidencia de 29.23% de los pacientes con NF de la CMISL durante el periodo estudiado (n=38/130). Se encontró una frecuencia de 17.46% del total de episodios (n=55/315), 50.00% de los episodios con cultivos positivos (n=55/110) y 76.39% de los episodios con hemocultivos positivos (55/72). El 9.09% (n=5/55) de estos últimos presentaron más de una infección del torrente sanguíneo durante el episodio. En suma, se hallaron 60 bacteriemias durante todo el periodo.

El 15.00% (n=9, IC_{95%} 6.52-22.61) de las infecciones del torrente sanguíneo fueron asociadas a catéter: 66.67% (n=6, IC_{95%} 26.18-91.85) a catéter implantable y 33.33% (n=3, IC_{95%} 8.14-73.81) a catéter venoso central. El 3.33% (n=2) de las bacteriemias fueron secundarias a dos microorganismos encontrados en un mismo hemocultivo, considerados patógenos: *S. pneumoniae* - *Fusarium spp.* y *P. aeruginosa* - *K. pneumoniae*. En la tabla 5 se describen los microorganismos aislados.

Tabla 5. Microorganismos aislados en los episodios de NF con infección del torrente sanguíneo de los pacientes del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.

(n=62)				
Tipo	Microorganismo	Frecuencia (n)	Porcentaje según tipo de microorganismos (%)	Porcentaje según total de bacteriemias (%)
Gram negativos (n=46, 74.19%)	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	2.17	1.61
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	2.17	1.61
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	2.17	1.61
	<i>Escherichia coli</i>	15	32.61	24.19
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	41.30	30.65
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8	17.39	12.90
	<i>Salmonella spp</i>	1	2.17	1.61
Gram positivos (n=10, 16.13%)	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	30.00	4.84
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	4	40.00	6.45
	<i>Streptococcus mitis/oralis</i>	2	20.00	3.23
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	10.00	1.61
Hongos (n=6, 9.68%)	<i>Candida famata</i>	1	16.67	1.61
	<i>Candida guilliermondii</i>	1	16.67	1.61
	<i>Otras Candida spp.</i>	1	16.67	1.61
	<i>Candida tropicalis</i>	2	33.33	3.23
	<i>Fusarium spp.</i>	1	16.67	1.61

Adicionalmente se encontraron 3 colonizaciones de punta de catéter y 9 episodios con aislamiento de microorganismos comensales hemocultivos considerados como contaminación (5 *S. epidermidis*, 1 *S. haemolyticus*, 3 *S. mitis/oralis*).

En la tabla 6 se relacionan las variables de desenlaces asociadas a infección del torrente sanguíneo, donde se evidencia que existe una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de bacteriemias en los episodios de NF y el desarrollo

de algún grado de inestabilidad hemodinámica, uso de inotrópicos, estancia en UCI y muerte.

Tabla 6. Variables asociadas a bacteriemia en los pacientes con NF en el servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.

Variable	OR (IC 95%)	Valor de p ^b
Inestabilidad	4.32 (2.00-9.16)	<0.001
Inotrópicos ^a	18.18 (5.90-65.80)	<0.001
UCI	6.42 (3.11-13.14)	<0.001
Muerte	10.50 (4.21-27.05)	<0.001

^a Valor de p hallado con prueba exacta de Fisher. ^b Valores de p estimados con prueba Chi²

11.6.2 Infección de Vías Urinarias. El 12.73% (n=14, IC_{95%} 7.83-21.49) de los episodios con aislamiento, registraron infección de vías urinarias, correspondientes a 14 episodios (17 urocultivos, 2 pares repetidos y 1 contaminación), en la tabla 7 se describen los microorganismos encontrados.

Tabla 7. Microorganismos aislados en los episodios de NF con infección de vías urinarias de los pacientes del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.

(n=14)				
Tipo	Microorganismo	Frecuencia (n)	Porcentaje según tipo de microorganismos (%)	Porcentaje según total de bacteriemias (%)
Gram Negativos (n=13, 92.86%)	<i>Escherichia coli</i>	6	46.15	42.86
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	46.15	42.86
	<i>Raoultella ornithinolytica</i> (K.)	1	7.69	7.14
Hongos (n=1, 7.14%)	<i>Candida tropicalis</i>	1	100.00%	7.14

11.6.3 Infección del Tracto Gastrointestinal. El 47.27% (n=52, IC_{95%} 37.68-57.02) de los episodios presentaron infección del tracto gastrointestinal, proporcionados por 52 niños, todos con síntomas gastrointestinales (53 coprocultivos, 1 par repetido) con 53 aislamientos (en un coprocultivo se encontraron 2 microorganismos), en la tabla 8 se describen.

Tabla 8. Microorganismos aislados en los episodios de NF con infección del tracto gastrointestinal de los pacientes del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.

(n=53)				
Tipos	Microorganismo	Frecuencia (n)	Porcentaje según tipo de microorganismos (%)	Porcentaje según total de bacteriemias (%)
Gram negativos (n=48, 90.57%)	<i>Citrobacter spp</i>	1	2.08	1.89
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	2.08	1.89
	<i>Enterobacter cloacae</i>	3	6.25	5.66
	<i>Enterobacter spp.</i>	2	4.17	3.77
	<i>Escherichia coli</i>	15	31.25	28.30
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	31.25	28.30
	<i>Kluyvera ascorbata</i>	1	2.08	1.89
	<i>Proteus mirabilis</i>	4	8.33	7.55
	<i>Providencia alcalifaciens</i>	1	2.08	1.89
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	4.17	3.77
	<i>Raoultella ornithinolytica</i> (K.)	1	2.08	1.89
	<i>Salmonella spp</i>	2	4.17	3.77
	<i>Candida albicans</i>	2	50.00	3.77
Hongos (n=4, 7.55%)	<i>Candida glabrata</i>	1	25.00	1.89
	<i>Candida spp.</i>	1	25.00	1.89
Parásitos (n=1, 1.89%)	<i>Giardia lamblia</i>	1	100.00	1.89

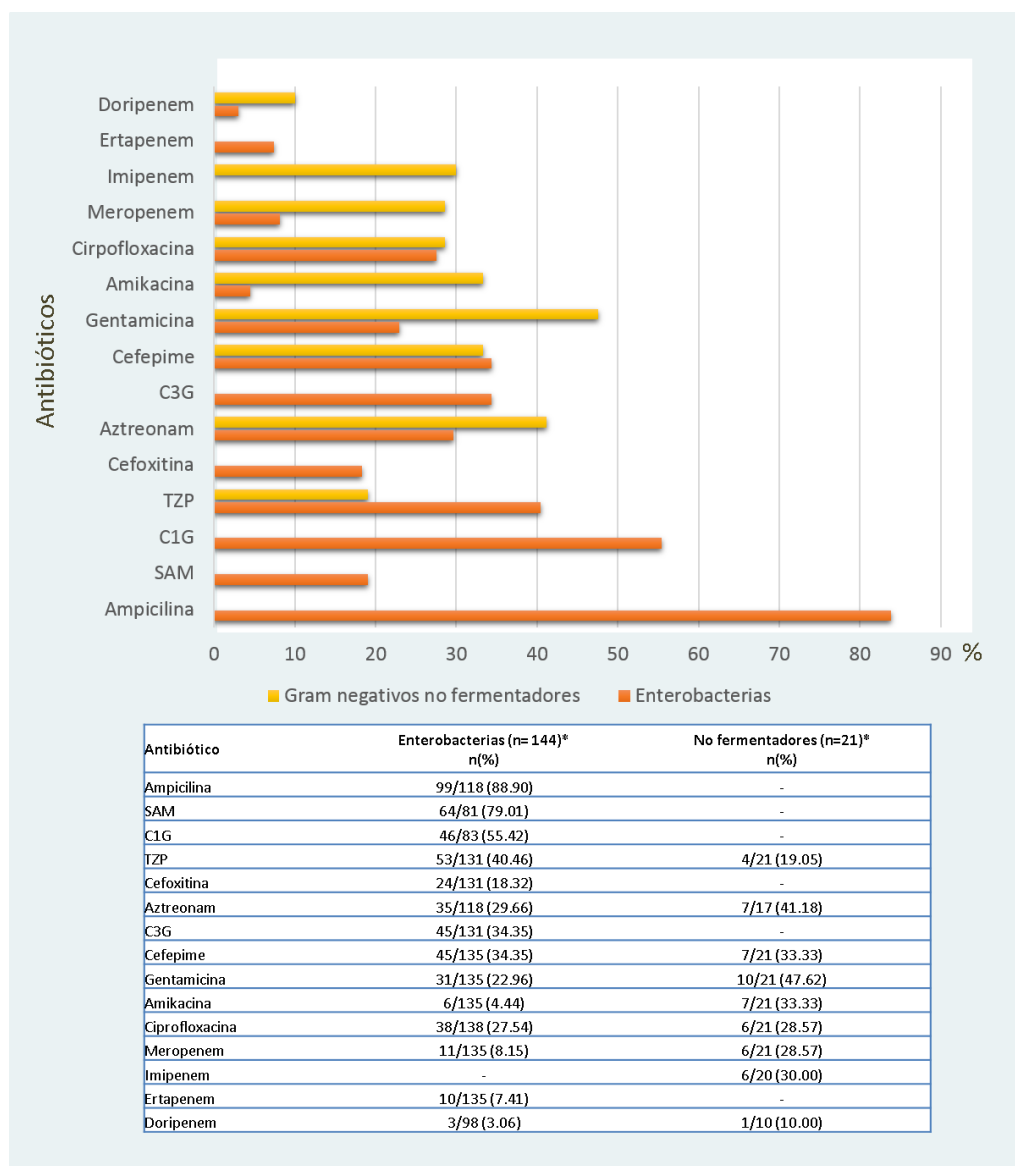
11.7 CARACTERIZACIÓN DE LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

De acuerdo al reporte registrado en el antibiograma de los cultivos positivos, las figuras 12 y 13 representan los porcentajes de resistencia *in vitro* a los antibióticos usados para el manejo de los microorganismos BGN y CGP, respectivamente.

Se observa que para los Gram-negativos, los mayores niveles de resistencia los tuvieron la Ampicilina y las Cefalosporinas de primera generación (C1G) en las Enterobacterias; Gentamicina y Aztreonam en los Bacilos no fermentadores. Sin embargo, resalta dentro de los antibióticos más usados una mayor resistencia a Piperacilina Tazobactam al compararlo con Cefepime en las Enterobacterias, contrario a lo que se observa en los Bacilos No Fermentadores.

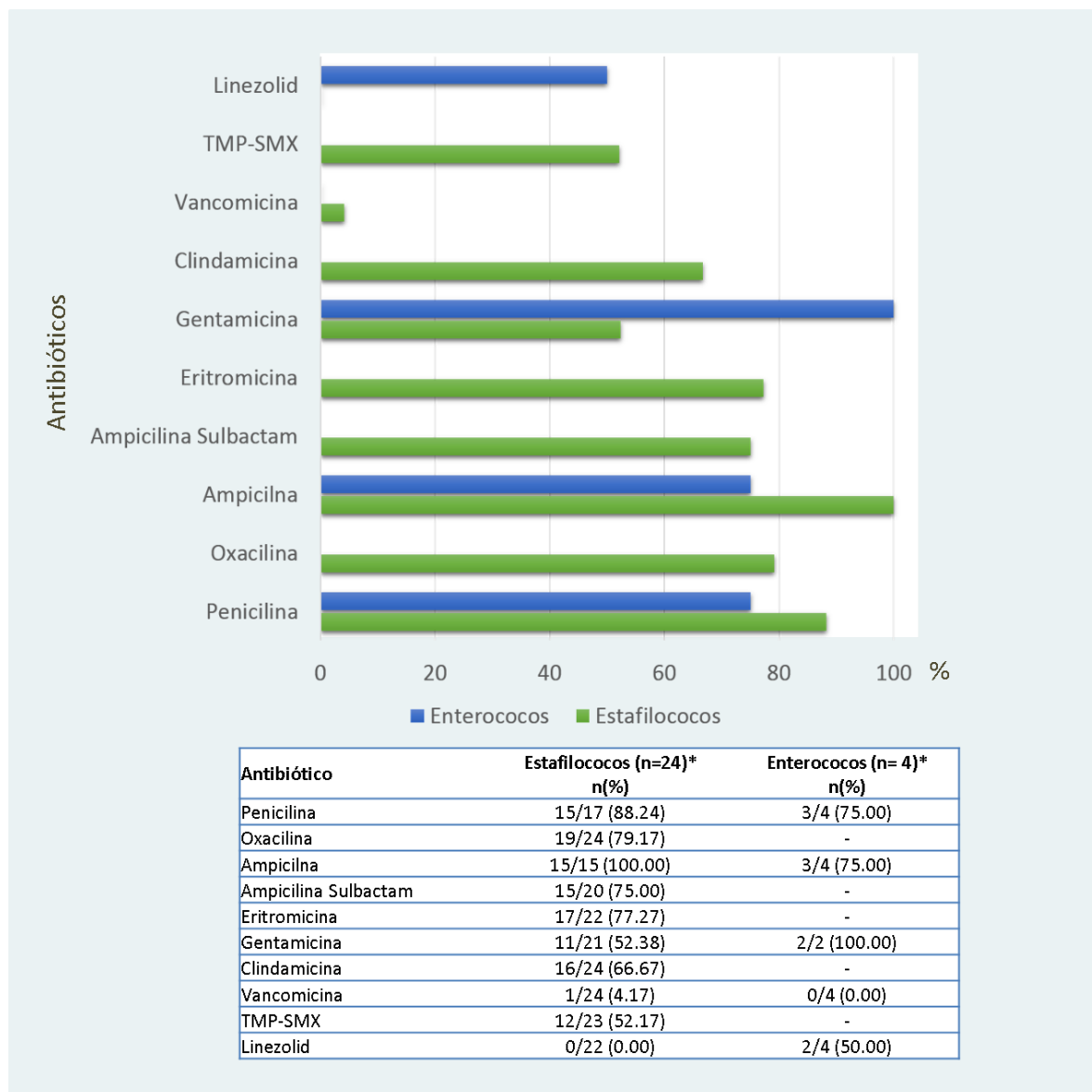
En los Gram-positivos, por su parte, se observa que en los Estafilococos existe una resistencia a la mayoría de antibióticos reportados, excepto por una alta susceptibilidad a la Vancomicina. Los Enterococos reportaron resistencia a Linezolid, pero la muestra fue pequeña. En los Estreptococos no se reportó antibiograma.

Figura 12. Patrón de resistencia in vitro a los antimicrobianos de los Gram-negativos aislados en los cultivos de pacientes con NF del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.



*Se muestra resultados con denominador según antibiogramas con información completa para el antibiótico. SAM: Ampicilina Sulbactam, C1G: Cefalosporinas de primera generación, TZP: Piperacilina Tazobactam, C3G: Cefalosporinas de tercera generación.

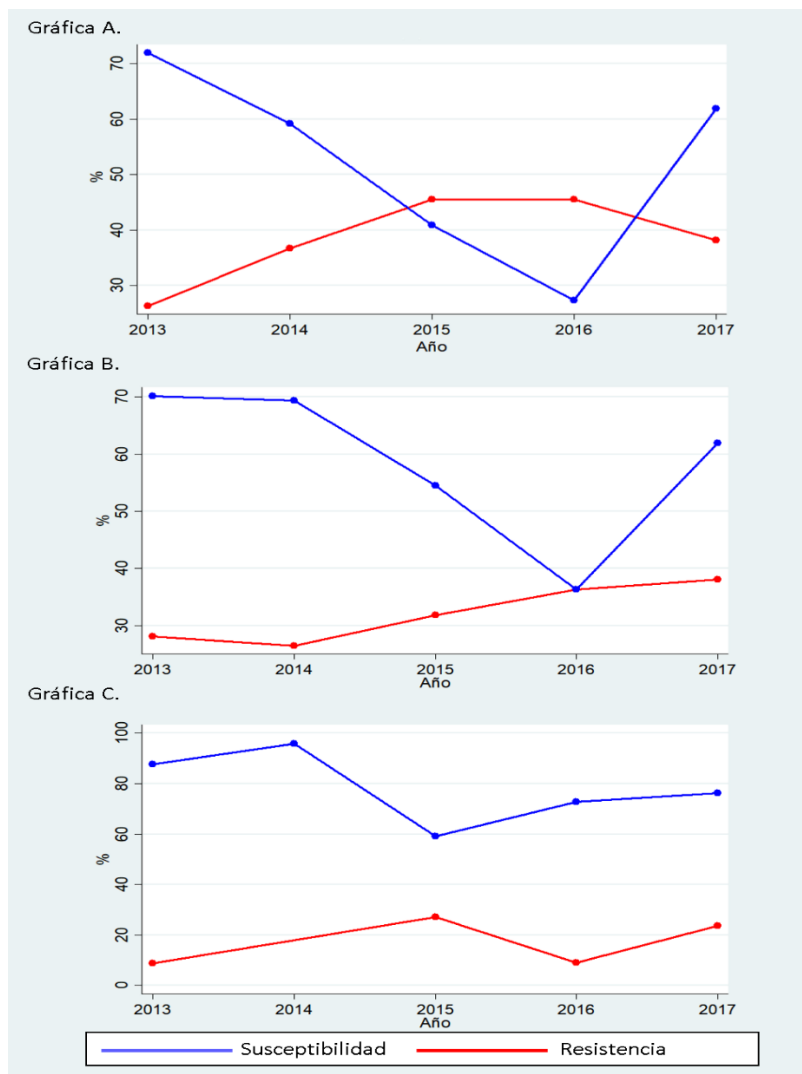
Figura 13. Patrón de resistencia in vitro a los antimicrobianos de los Gram-positivos aislados en los cultivos de pacientes con NF del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.



*Se muestra resultados con denominador según antibiogramas con información completa para el antibiótico. No se reportó antibiograma de los estreptococos. TMP-SMX: Trimetoprim Sulfametoxazol.

11.7.1 Tendencia de la Resistencia Antimicrobiana *In Vitro* de las Enterobacterias. Debido a que los microorganismos más frecuentes fueron los BGN, con predominio de las enterobacterias, se estableció la tendencia de la resistencia antimicrobiana *in vitro* de estos microorganismos a los antibióticos más usados para su manejo: Piperacilina Tazobactam, Cefepime y Meropenem a continuación representadas en la figura 14.

Figura 14. Tendencia de la susceptibilidad vs resistencia antibiótica *in vitro* de las Enterobacterias a los antibióticos empíricos más usados, desde 2013 hasta 2017 en el servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL.



El análisis se debe realizar teniendo en cuenta los valores con los datos indeterminados. Gráfica A: Tendencia para TZP. Gráfica B: Tendencia para Cefepime. Gráfica C: Tendencia para Meropenem.

11.7.2 Resistencia Antimicrobiana por Microorganismos Específicos. A continuación se describe la resistencia antibiótica por microorganismo específico de importancia clínica por su frecuencia y patogenicidad: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* en la tabla 9, y *Staphylococcus aureus*, SCN en la tabla 10.

Tabla 9. Resistencia antibiótica de los microorganismos específicos Gram-negativos de relevancia clínica en el servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.

Antibiótico	<i>K. pneumoniae</i> (n=69) n (%)	<i>E. coli</i> (n=20) n (%)	<i>P. aeruginosa</i> (n=20) n (%)
Ampicilina	51/54 (94.44)	39/45 (86.67)	-
C1G	27/40 (67.50)	15/41 (48.39)	-
TZP	36/65 (55.38)	10/47 (25.53)	3/19 (15.79)
Cefoxitina	8/63 (12.70)	8/46 (17.39)	-
Aztreonam	23/53 (43.40)	7/43 (16.28)	5/17 (33.33)
C3G	29/63 (46.03)	10/43 (23.26)	-
Cefepime	29/65 (44.62)	10/47 (21.28)	6/19 (31.58)
Gentamicina	15/65 (23.08)	10/47 (21.28)	9/19 (47.37)
Amikacina	1/64 (1.56)	5/48 (10.42)	6/19 (31.58)
Cirpofloxacin	24/65 (36.92)	8/45 (17.78)	5/19 (26.32)
Meropenem	9/64 (14.06)	2/47 (4.26)	6/19 (31.58)
Ertapenem	8/64 (12.50)	2/47 (4.26)	-

En cada celda el denominador corresponde al número de reportes de la resistencia del microorganismo al antibiótico específico. C1G: Cefalosporinas de primera generación, TZP: Piperacilina tazobactam, C3G: Cefalosporinas de tercera generación.

Tabla 10. Resistencia antibiótica de los microorganismos específicos Gram-positivos de relevancia clínica en el servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.

Antibiótico	<i>S. aureus</i> (n=6) n (%)	SCN (n=20) n (%)
Penicilina	4/5 (80.00)	2/12 (16.66)
Oxacilina	2/5 (40.00)	16/18 (88.89)
Ampicilina	4/5 (80.00)	10/10 (100.00)
Ampicilina Sulbactam	2/5 (40.00)	12/14 (85.71)
Eritromicina	2/5 (40.00)	2/16 (12.50)
Gentamicina	1/5 (20.00)	9/15 (60.00)
Clindamicina	2/5 (40.00)	13/18 (72.22)
Vancomicina	0/5 (0.00)	1/18 (5.56)
TMP-SMX	2/5 (40.00)	10/17 (58.82)
Linezolid	0/5 (0.00)	0/16 (0.00)

En cada celda el denominador corresponde al número de reportes de la resistencia del microorganismo al antibiótico específico. SAM: Ampicilina sulbactam, TMP-SMX: Trimetoprim sulfametoxazol.

11.8 LECTURA INTERPRETATIVA DE LOS ANTIBIOGRAMAS

De los 214 cultivos positivos, se obtuvieron 220 microorganismos específicos, de los cuales 191 (86.82%) presentaron antibiograma completo para interpretar. Se realizó la interpretación de cada perfil de resistencia antibiótica para determinar los patrones según su frecuencia epidemiológica: usuales, inusuales e imposibles para determinar su comportamiento en la población estudiada, resumidos en la tabla 11.

Tabla 11. Frecuencia de los patrones interpretativos de resistencia antimicrobiana de los microorganismos aislados en los episodios de NF del servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.

Patrón interpretativo	Frecuencia (n)	Porcentaje según microorganismo	Porcentaje del total de aislamientos (n=220)	Porcentaje del total de episodios (n=315)
No antibiograma	29	100%	13.18%	9.20%
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=6, 2.64%)				
SAMS	4	66.67%	1.82%	1.27%
SAMR fenotipo hospitalario	2	33.33%	0.91%	0.63%
<i>Staphylococcus coagulasa negativos</i> (n=19, 8.68%)				
SCN Meticilino sensible	2	10.53%	0.91%	0.63%
SCN Meticilino resistente - sensible Vancomina	16	84.21%	7.27%	5.08%
SCN resistente Vancomicina	1	5.26%	0.45%	0.32%
<i>Enterococcus</i> (n=3, 1.37%)				
Sensible a Ampicilina	1	33.33%	0.45%	0.32%
Resistente a Ampicilina	2	66.67%	0.91%	0.63%
<i>Enterobacterias</i> (n=143, 65.30%)				
Multisensibles	51	35.66%	23.18%	16.19%
Con penicilinasa de bajo techo	21	14.66%	9.55%	6.67%
Con penicilinasa de alto techo	12	8.39%	5.45%	3.81%
Fenotipo AmpC	12	8.39%	5.45%	3.81%
Productoras de BLEE	36	25.17%	16.36%	11.43%
Resistentes a carbapenémicos con patrón sugestivo de EPC	11	7.69%	5.00%	3.49%
<i>Bacilos Gram negativos no fermentadores</i> (n=20, 9.13%)				
Multisensibles	12	60.00%	5.45%	3.81%
Con fenotipo AmpC	2	10.00%	0.91%	0.63%
Patrón sugestivo de carbapenemasas	2	10.00%	0.91%	0.63%
MDR con patrón sugestivo de mecanismos combinados	4	20.00%	1.82%	1.27%

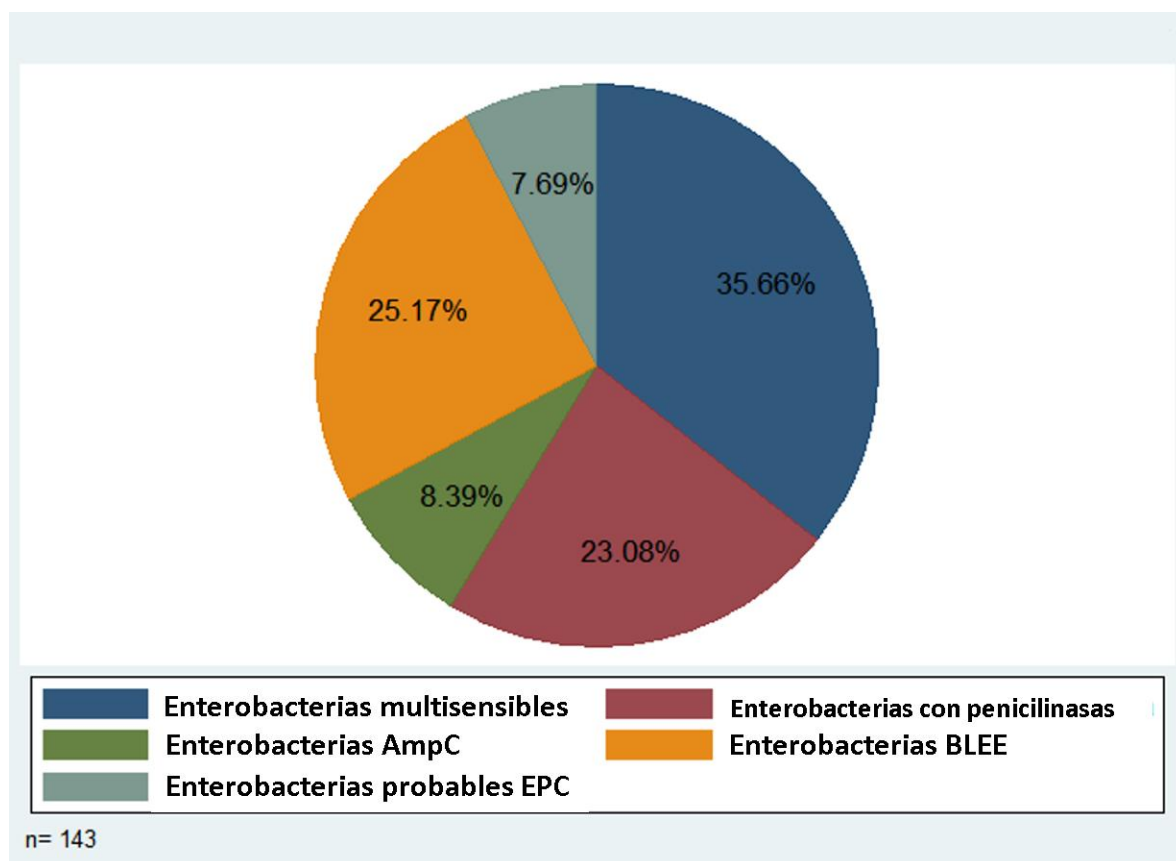
Las definiciones de los patrones interpretativos de resistencia antimicrobiana se encuentran en el anexo 1.

Se observó que en los Gram-positivos, los microorganismos más descritos fueron los SCN con un predominio de patrón sensible a Vancomicina (n=18, 94.74%; IC_{95%} 66.21-99.40); sin embargo, se documentó la presencia de resistencia a Vancomicina (n=1, 5.26%; IC_{95%} 0.06-33.70) que es motivo de notificación al ser una resistencia

clasificada como inusuales. Aunque fueron pocos los casos de *S. aureus* y *Enterococcus*, todos fueron sensibles a Vancomicina.

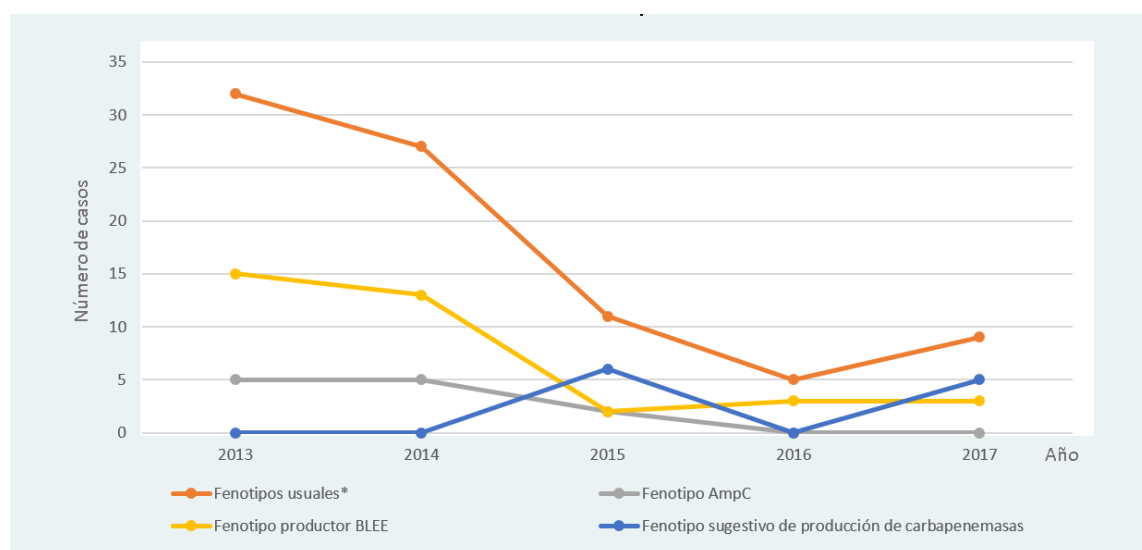
Es de resaltar que los microorganismos aislados más frecuentes con descripción de antibiogramas fueron los BGN, siendo predominantes las Enterobacterias, que documentaron patrones inusuales: fenotipo AmpC (n=12, 8.39%; IC_{95%} 4.79-14.28); betalactamasas de espectro extendido (BLEE) (n=36, 25.17%; IC_{95%} 18.67-33.02) y con patrón de resistencia sugestivo de carbapenemasas (EPC) (n=11, 17.60%; IC_{95%} 4.28-13.44), de los cuales solo el 2.10% (n=3) fueron confirmados por positividad en los test de ácido borónico y Test carba NP (figura 15).

Figura 15. Patrón interpretativo de resistencia antimicrobiana de las Enterobacterias aisladas en los episodios de NF en el servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.



11.8.1 Tendencia de los Patrones de Resistencia Antimicrobiana. La tendencia de los patrones de resistencia antimicrobiana de las Enterobacterias, evidencia un descenso de los patrones usuales y fenotipos AmpC; con emergencia desde el 2015, de microorganismos con patrón sugestivo de EPC (figura 16).

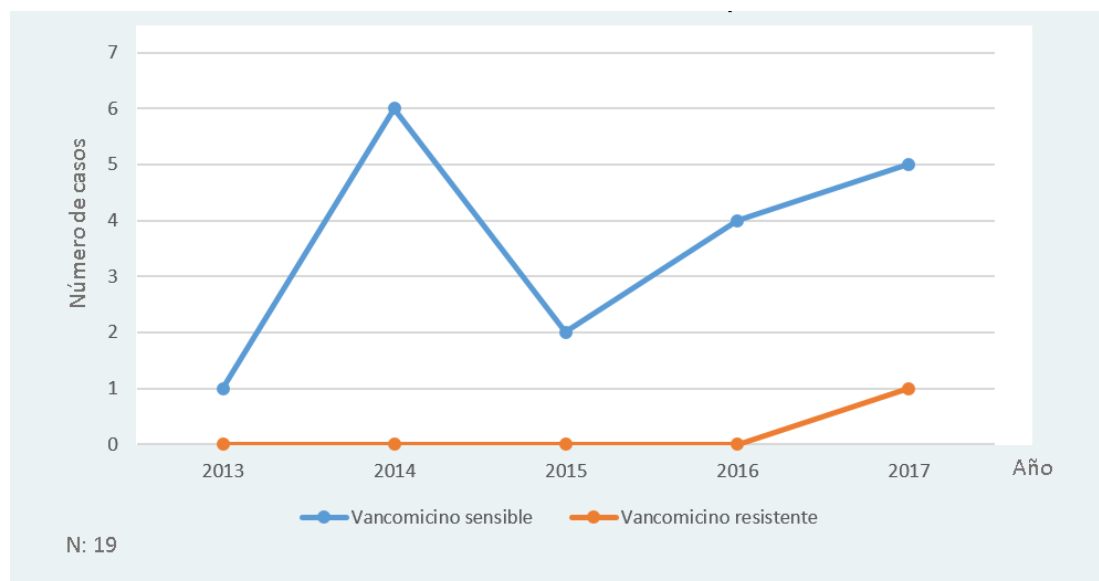
Figura 16. Tendencia de los patrones de resistencia antimicrobiana de las Enterobacterias aisladas en los episodios de NF en el servicio de hemato-oncología a pediátrica de la CMISL, 2013-2017.



*Fenotipos usuales: multisensibles y fenotipo productor de penicilinasas de bajo y alto techo.

La tendencia de los patrones de resistencia antimicrobiana de los SCN, evidencia que permanecieron circulando microorganismos sensibles a Vancomicina durante el periodo estudiado. Sin embargo, en el último año se presentó un caso de resistencia a Vancomicina (figura 17).

Figura 17. Tendencia de los patrones de resistencia antimicrobiana de los SCN aislados en los episodios de NF en el servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.



11.8.2 Análisis Global de los Patrones de Resistencia Inusuales. En Enterobacterias. Se realizó una comparación global entre los microorganismos multisensibles con los que tuvieron resistencias inusuales (BLEE y EPC). Encontramos que existe una asociación estadísticamente significativa con el uso de antibiótico terapéutico previo, la neutropenia prolongada y profunda, así como los días de estancia en UCI y muerte (tabla 12).

Tabla 12. Variables asociadas a patrones de resistencia inusuales de Enterobacterias aisladas en los episodios de NF en el servicio de hemato-oncología pediátrica de la CMISL, 2013-2017.

Variable	Multisensibles (n=51) n (%)	Fenotipo AmpC (n=12) n (%)	Fenotipo BLEE (n=36) n (%)	Fenotipo EPC (n=11) n (%)	Valor de p
Uso de antibiótico previo	26 (50.98)	6 (50)	30 (83.33)	2 (18.18)	<0.001
Uso de dispositivos invasivos	26 (50.98)	4 (33.33)	19 (52.78)	5 (45.45)	0.698
Neutropenia prolongada	14 (31.11)	3 (25.00)	20 (76.92)	11 (100.00)	<0.001

Variable	Multisensibles (n=51) n (%)	Fenotipo AmpC (n=12) n (%)	Fenotipo BLEE (n=36) n (%)	Fenotipo EPC (n=11) n (%)	Valor de p
Neutropenia profunda	44 (86.27)	9 (75.00)	36 (100.00)	11 (100.00)	0.021
Estancia en UCI	18 (35.29)	0 (0.00)	13 (36.11)	4 (36.36)	0.077
Días de UCI ^a	8.5 (4-13)	-	23 (4-23)	1 (1-1)	0.005
Muerte	9 (17.65)	4 (33.33)	16 (44.44)	6 (54.55)	0.019

Se presentan resultados por filas. ^a Mediana (RIQ)

12. DISCUSIÓN

La neutropenia febril es una condición que favorece la presentación de infecciones en pacientes con diagnósticos hemato-oncológicos, y constituye una de las urgencias infectológicas más frecuentes y de mayor morbilidad y mortalidad en la población pediátrica. Para el control de las infecciones, la instauración de antibioticoterapia debe ser de forma temprana y acorde a la epidemiología, por lo cual la caracterización microbiológica tiene un papel fundamental para la orientación del manejo (1). Es por ello, que el objetivo principal del estudio fue realizar una descripción de las características microbiológicas y del patrón de susceptibilidad antimicrobiana de las infecciones asociadas a NF en pacientes hemato-oncológicos pediátricos en la CMISL durante el periodo de enero de 2013 a diciembre de 2017.

12.1 INCIDENCIA, MORTALIDAD Y LETALIDAD

La incidencia acumulada de pacientes con primer episodio de NF fue de 9.14 pacientes por cada 100 pacientes susceptibles durante los 5 años de estudio. No obstante, se observó que en el 2013, la incidencia fue de 28.13% con una disminución posterior de más de tres veces, para 9.79% en el año 2014 y 4.56% por cada 100 susceptibles. Se observó un comportamiento similar con la razón de pacientes atendidos con NF por pacientes susceptibles. Llama la atención que dos niños presentaron hasta 9 episodios durante todo el periodo estudiado, con una mediana de 2.42 episodios por paciente, siendo concordante con lo reportado en la literatura local y latinoamericana (9,11).

La literatura indica que la NF tiene una incidencia de alrededor de 8 casos por cada 1000 pacientes oncológicos (niños y adultos) que reciben quimioterapia (1,12).

Según lo anterior, la población estudiada tuvo una alta incidencia de NF al compararlo con las referencias mundiales; esto podría explicarse debido a que continuamos siendo un país de bajos y medianos ingresos.

Por otra parte, el descenso marcado de la incidencia a través del periodo estudiado y la percepción de que en la realidad esta pudiera ser más alta, debe explorarse desde una perspectiva cuidadosa: por un lado, al ser un estudio retrospectivo, no se tiene control de los pacientes que ingresan al estudio, sino que la obtención de la información dependió de la base de datos institucional que fue provista por el personal de archivo de la clínica. Por otro lado, los pacientes ingresados debieron cumplir el criterio de ser susceptibles para presentar NF y presentar los criterios mencionados en la metodología para catalogarlos con episodios de NF, fue así como se observó que de los pacientes susceptibles y con diagnóstico de NF descrito en la historia clínica, 48 de ellos no cumplieron los criterios de inclusión para episodio de NF propuestos en nuestra metodología (la mayoría presentaban recuentos de NA > 500 cel/mm³ o no se documentó fiebre) y 2 presentaron NF secundaria a otras causas no onco-hematológicas. Sumado a ello, para evitar confusión por las medidas repetidas de los episodios, el cálculo de la incidencia se discriminó por pacientes con primer episodio de NF y pacientes con NF durante el periodo estudiado, sin existir diferencia en la tendencia. Además, dado que la intención del estudio eran los episodios de NF hospitalizados, no se tuvo en cuenta los pacientes ambulatorios con NF de bajo riesgo. Por todo lo anterior, se requiere un estudio prospectivo en donde se incluyan pacientes ambulatorios y hospitalizados, teniendo en cuenta un análisis según la accesibilidad a la asistencia médica, las estrategias de prevención usadas, la educación y el conocimiento de los padres al momento de acudir a urgencia ante la presencia de fiebre y evitando la confusión que pueda generar los regímenes de salud.

Con respecto a la mortalidad, se observó que durante el periodo fallecieron 1.96 pacientes con NF por cada 100 pacientes susceptibles de presentarla, siendo la

mortalidad más alta en el 2014 con una mortalidad de 3.09%. Estos hallazgos son consistente con otras descripciones que, en general, informan una tasa de mortalidad que oscila entre 0.7 a 3.9% en pacientes pediátricos en países de altos ingresos; la cual puede ascender en países de medianos y bajos ingresos hasta 13% como las reportadas en el Salvador (43,44). Aunque las cifras de mortalidad varían según algunas condiciones como población con transplante de medula ósea, el tipo de neoplasia hematolinfoide (LMA), la terapia mielosupresora usada, hallazgos clínicos y presencia de bacteriemia (1,44).

Por su parte, la letalidad fue de 21.54 por cada 100 pacientes con NF, lo que traduce que casi una quinta parte de los pacientes con NF fallecieron. La letalidad se mantuvo elevada desde 2014 hasta el 2017 en comparación con el 2013, que aunque la incidencia de NF en ese año fue alta, la letalidad fue baja (7.41 por 100 pacientes con NF). Podemos resaltar que la letalidad por NF en la población estudiada es bastante alta, si se le compara con la descrita en la literatura, que señala que hasta hace una década la letalidad era del 10%, pero en los últimos años ha oscilado entre 2 y 6% (10,44).

12.2 NEUTROPENIA FEBRIL Y PATOLOGÍAS ONCOHEMATOLÓGICAS ASOCIADAS

Consistente con lo descrito a nivel mundial, en nuestra cohorte se observó que las neoplasias hematolinfoides son las más asociadas a NF, siendo la LLA la patología hemato-oncológica más frecuente, seguida de la LMA y los linfomas no Hodgkin; menos frecuentes los tumores sólidos y las aplasias congénitas (1,10,14,43,44,19).

De los 77 pacientes con LLA, se obtuvieron 218 episodios con registro de fase de quimioterapia previa al episodio de NF. Los pacientes con LLA de alto riesgo fueron

los que más presentaron NF (29.90%), seguidos de los que se encontraban en fases de rescate por recaída medular temprana o tardía (17.48%). Dentro de las fases de quimioterapia, las que más presentaron episodios de NF fueron la consolidación/intensificación (7.34%) en los pacientes con LLA de riesgo estándar y la inducción en las LLA de alto riesgo. Razón por la cual se infiere que en la población estudiada al igual que en otros estudios, la incidencia de NF aumenta en pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora intensiva (1,19). En adición, cabe resaltar que durante la prefase también se vio una alta frecuencia de NF, consideradas secundarias a infiltración medular leucémica y no propiamente inducidas por quimioterapia.

12.3 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE LOS EPISODIOS DE NF

Se observó que todos fueron clasificados inicialmente como de alto riesgo, esto debido a que fue realizado en pacientes hospitalizados, cuyo enfoque y tratamiento inicial correspondió a dicha categoría. Ahora bien, esta variable se obtuvo de forma transversal al inicio del episodio y no se realizó un seguimiento ulterior a las 48-72 horas para reclasificar el riesgo como lo proponen las guías de manejo para egreso temprano de las NF de bajo riesgo (3). Sería interesante determinar esta variable de acuerdo a las consideraciones clínicas para determinar el riesgo de NF y no solo por la mención en la historia clínica, ya que podría encontrarse divergencia en tal determinación.

12.4 FOCO INFECCIOSO SOSPECHADO AL INICIO DE LOS EPISODIOS DE NF

En relación con la sintomatología al inicio del episodio, se encontró que más del 60% de los pacientes manifestaron algún síntoma, un tercio de los cuales refirieron síntomas respiratorios y casi un cuarto señalaron tener algún síntoma gastrointestinal como lo descrito en otras referencias, pero que contrasta con la descripción a nivel local en el HUS, donde la sintomatología predominante fue gastrointestinal, seguida de foco en piel y tejidos blandos (14). Según algunos estudios, en el 45-59% de los pacientes no se consigue identificar foco infeccioso (45). Ahora bien, El-Mahallawy reportó una mayor incidencia de infecciones con foco respiratorio (26%), seguido de infecciones del tracto gastrointestinal (19%) en dos estudios que realizó en 2011 y 2015 (46, 53).

12.5 CULTIVOS

Del total de cultivos obtenidos, los más realizados en orden de frecuencia fueron: hemocultivos, urocultivos y coprocultivos, otros menos frecuentes fueron cultivo de punta de catéter, cultivo de esputo, cultivo traqueal y cultivo rectal. Se ha descrito que alrededor del 10 al 30% de los cultivos y en el 20-45% de los episodios se documenta aislamiento microbiológico (1,45). En el presente estudio, el 14.72% (n=214/1454) de los cultivos fueron positivos, siendo los hemocultivos (n=109), coprocultivos (n=53) y urocultivos (n=19) los que más positivarón. Es de resaltar que un poco más del 50% de los cultivos que se tomaron de acuerdo al foco infeccioso sospechado inicial fueron positivos. De los episodios de NF, se encontró que un poco más una tercera parte de los episodios (n=110/315) tuvieron aislamiento microbiológico. Las principales infecciones documentadas fueron la

infección del torrente sanguíneo, seguida de infección de vías urinarias y del tracto gastrointestinal.

12.6 MICROORGANISMOS AISLADOS

Dentro de los microorganismos hallados, las infecciones bacterianas son las más frecuentes y podrían estar presentes hasta en el 60% de los aislamientos según algunos reportes, correspondiendo al 92% de los aislamientos en el presente estudio (45). De estas, los BGN fueron los más frecuentes, seguidos de los Gram-positivos y hongos. Solo se reportó un caso de parasitismo intestinal y un episodio con diagnóstico confirmado por cultivos de infección por *Mycobacterium tuberculosis*. No se documentaron infecciones por bacterias anaerobias. Lamentablemente no contamos con tecnología para hacer mayor detección de gérmenes de difícil crecimiento y virus. Estos últimos, según estudios recientes, son la principal causa de infecciones en pacientes con NF y cultivos negativos (1,19).

De los BGN aislados, las Enterobacterias fueron las más frecuentes, encontradas en casi el 90% de los BGN. La *K. pneumoniae* fue la más prevalente con un poco más del 40% de los casos. Mientras que en los Gram-positivos, los SCN fueron casi la mitad de los aislamientos, como se observa en los estudios recientes, donde se destacan como los principales CGP aislados. Los microorganismos específicos aislados habituales en orden descendente de frecuencia fueron: *K. pneumoniae*, *E. coli*, SCN, *P. aureginosa*, *S. viridans* y *S. aureus*.

El comportamiento de los microorganismos patógenos en este estudio es similar al reportado en otros países de bajos y medianos ingresos, donde las Enterobacterias mencionadas son predominantes, obedeciendo a factores como una inadecuada política de control y prevención de infecciones, nuevos tratamientos de

quimioterapia intensiva que incrementan el riesgo de mucositis y consecutiva translocación bacteriana de microorganismos entéricos, la presión selectiva por la profilaxis antibiótica, en concreto, como el no uso de profilaxis con fluoroquinolonas está asociado con mayor incidencia de Enterobacterias (1,4,9,10,12,17,19).

En contraposición, los países de altos ingresos tienen predominio de CGP, debido a la medicina intervencionista que incrementa la presencia de *S. aureus*, *S. epidermidis* y a la mucositis oral por quimioterapia intensiva que incrementa la presencia de *S. viridans*. De igual forma, hay diferencia con el estudio realizado en el HUS en el 2007 donde, aunque la muestra fue pequeña, se obtuvo aislamiento de microorganismos Gram-positivos en proporción similar a microorganismos Gram-negativos (14). Sería interesante poder comparar el comportamiento microbiológico a nivel local, así como evaluar la incidencia de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a daño de la barrera mucosa por organismo patógeno intestinal en pacientes inmunocomprometidos.

Los hongos fueron menos frecuentes, pero son de gran importancia principalmente en los pacientes con NF prolongada y recurrente (1,9). Se observó un predominio de *Candida spp.*, al igual que en las demás series (19). Aunque *Candida albicans* fue menos frecuente que la especie *Candida tropicalis*. La prevalencia de la *C. albicans* varía según los reportes, lo que es claro es que en las poblaciones similares a la estudiada con NF prolongada el riesgo es elevado para presentar *Aspergillus spp.* y *Candida spp.*, esta última por ser un comensal de la barrera mucocutánea alterada en este grupo de pacientes (4,9,47). Es importante resaltar que la profilaxis con Fluconazol ha incrementado la presencia de otras especies resistentes a la misma, como por ejemplo la *Candida krusei* y *Candida glabrata* (48,49). No obstante, la descripción de la susceptibilidad a los antimicóticos no se logró evaluar en nuestro estudio debido a que la muestra fue pequeña y la institución no reportó antifungigramas. Dado que estas infecciones son una causa importante de eventos adversos en esta población, se recomienda su implementación.

Adicionalmente, se encontró un caso fulminante por infección micótica invasiva por *Fusarium spp.* en el 2017, un hongo emergente en pacientes inmunocomprometidos (9).

12.7 INFECCIÓN DEL TORRENTE SANGUÍNEO

Para la bacteriemia, se calculó una incidencia de 29.23 pacientes por cada 100 pacientes con NF y al 17.46% del total de episodios durante el periodo estudiado, para un total de 60 bacteriemias durante todo el periodo, de las cuales el 15.00% fueron asociadas a catéter: los catéteres implantables predominaron, mientras que una cuarta parte fueron en catéteres venoso central. Dentro de los microorganismos aislados en las infecciones del torrente sanguíneo, en consonancia con lo anteriormente descrito, los BGN predominaron con la *K. pneumoniae*, *E. coli* y *P. aeruginosa* como principales agentes, correspondientes al 79.14% de las causas de bacteriemia en la población estudiada. El 16.13% fueron por CGP y el casi el 10% por hongos. En dos episodios se aislaron dos microorganismos simultáneos en hemocultivos, con repercusión clínica: *S. pneumoniae* + *Fusarium spp.* y *P. aeruginosa* + *K. pneumoniae*, respectivamente.

En la literatura mundial se describe que entre las infecciones con documentación microbiológica, las bacteriemias son las más frecuentes; suponen en torno al 20-25% de los episodios de NF y el 74-85% del total de infecciones con aislamiento microbiológico (45,50). Entre las bacterias aisladas en los hemocultivos predominan los CGP (46.9-82.0%), fundamentalmente SCN (45). Mientras en algunos países latinoamericanos, los BGN causan más del 80% de las bacteriemias; predominando las infecciones por *E. coli*, *K pneumoniae* y *P. aeruginosa* (45). En la tabla 13 se describe la incidencia de bacteriemias en diferentes estudios y los microorganismos aislados predominantes.

En relación con el rendimiento de los hemocultivos, Santolaya en su estudio publicado en el 2017, comparó el aislamiento microbiológico mediante hemocultivos vs diagnóstico molecular con técnica de reacción en cadena de polimerasas en tiempo real (RT-PCR) en 177 pacientes, obtuvo que el 16.3% de los episodios presentaron hemocultivos positivos, mientras el 20.3% de los episodios presentaron aislamiento por RT-PCR; la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo fueron de 56%, 80%, 13% y 97% respectivamente, con un LR positivo de 2.8. Lo que sugiere que la RT-PCR mejora significativamente la detección de bacterias causantes de infección en los episodios de NF respecto a los hemocultivos (50). Por tanto, consideramos que su implementación sería de gran utilidad en las instituciones que se enfrentan a este reto clínico.

Adicionalmente, se observó en los niños estudiados, que aquellos con NF y bacteriemia respecto a los niños que no documentaron bacteriemia, tienen una probabilidad mayor de presentar algún grado de inestabilidad hemodinámica, requerimiento de inotrópicos, necesidad de estancia en UCI y muerte. Sin embargo, dichos hallazgos surgen para generar hipótesis para nuevos trabajos de investigación y sus resultados deben ser corroborados. Según Basu, el diagnóstico de bacteriemia aumenta 10 veces la mortalidad de pacientes con NF (51), siendo de 5% para pacientes con tumores sólidos, y hasta del 11% en pacientes con patología maligna hematológica (52). Paralelamente, el estudio de El-Mahallawy, mostró una mortalidad bruta de 10.40% en pacientes con bacteriemia documentada concomitante con NF en 2011, mientras en 2015, disminuyó a 6% (46,53). Este descenso de la mortalidad se corresponde con el observado en todo el mundo, al parecer gracias al mejoramiento de los protocolos de manejo.

Tabla 13. Estudios relacionados con bacteriemias en episodios de NF en pacientes pediátricos con patología hemato-oncológica.

ARTÍCULO	INCIDENCIA	BACTERIEMIAS (n)	MICROORGANISMOS MÁS FRECUENTES	(n, %)
Greenberg ⁵⁴ Israel (2005)	37.27% (41/110) pacientes	(132)	Bacterias Gram-negativas Klebsiella spp. S. coagulasa negativo Pseudomonas spp. Streptococcus spp. Enterobacter spp. E. coli	(86, 65.00%) (20, 15.20%) (15, 11.40%) (14, 10.60%) (13, 9.80%) (12, 9.10%) (11, 8.30%)
El-mahallawy ⁴⁶ Egipto (2011)	-	(239)	Bacterias Gram-positivas S. coagulasa negativo Streptococcus spp. S. aureus	(180, 75.00%) (116, 48.50%) (29, 12.10%) (23, 9.60%)
Cortez ⁵⁵ Chile (2012)	-	(95)	Bacterias Gram-positivas S. coagulasa negativo S. grupo viridans S. aureus	(56, 59.00%) (29, 30,20%) (13,5.00%) (10,4.00%)
Solís ⁵⁶ Chile (2012)	21.57% (181/839) episodios	(181)	Bacterias Gram-positivas S. coagulasa negativo E. coli S. grupo viridans S. aureus Pseudomonas spp.	(101, 56.04%) (45, 25.00%) (36, 20.00%) (25, 14.00%) (24, 13.00%) (16, 9.00%)
El-mahallawy ⁵³ Egipto (2015)	-	(232)	Bacterias Gram-positivas S. coagulasa negativo Streptococcus spp. S. aureus	(168, 72.00%) (135, 58.20%) (16, 6.90%) (13, 5.60%)
Reddy ⁵⁷ India (2014)	4.13% (27/653) episodios	(27)	Bacterias Gram-negativas Klebsiella spp. Acinetobacter spp.	(25, 92.00%) (13, 48.00%) (6, 22.00%)
Miedema ⁵⁸ Alemania (2013)	-	(248)	Bacterias Gram-positivas S. coagulasa negativo Streptococcus spp.	(180, 73.00%) (96, 39.00%) (65, 26.00%)

12.8 PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE LOS MICROORGANISMOS AISLADOS

Respecto a la susceptibilidad y resistencia antibiótica de los microorganismos estudiados, es de aclarar que el análisis se realizó de acuerdo a los resultados del antibiograma reportado, el cual solo fue obtenido en microorganismos CGP y BGN.

Adicionalmente, se realizó un análisis interpretativo de los antibiogramas que permite hacer una aproximación clínica de identificación del patrón fenotípico de resistencia del microorganismo, de gran relevancia clínica pues con ellas se puede establecer conductas más adecuadas que con la mera descripción de la resistencia aislada a cada antibiótico.

El patrón de resistencia antimicrobiano *in vitro* de los Gram-negativos, con relación a los antibióticos más usados, en las Enterobacterias mostró ser alta para Piperacilina Tazobactam (40.46%) y Cefepime (34.35%); con niveles bajos para los carbapenémicos como Meropenem (8.15%), Ertapenem (7.41%) y Doripenem (3.06%), así como para la Amikacina (4.44%). Logramos detallar por microorganismo específico, puntualizando que la *K. pneumoniae* es el principal responsable de la resistencia a los carbapenémicos reflejada en este grupo. Se debe recordar que esta población tiene un mayor riesgo para presentar altos niveles de resistencia a los antibióticos, debido a que constantemente son retados por el uso de profilaxis antibiótica, sus comorbilidades asociadas, las múltiples hospitalizaciones, el uso recurrente de antibioticoterapia empírica, entre otros. Pese a ello, los niveles de resistencia reportados son motivo de preocupación en el escenario clínico y deben ser un llamado a evaluar nuevas estrategias para disminuirla y evitar el uso inadecuado de los antibióticos.

La tendencia de la resistencia y sensibilidad de las Enterobacterias a los antibióticos evidenció un comportamiento inverso pero en magnitudes no complementarias. Esto, debido probablemente a los datos no reportados en los antibiogramas; lo que podría generar un sesgo en su interpretación. No obstante, se observó que para Cefepime existió un incremento paulatino de la resistencia desde el 2014 hasta el 2017; para Piperacilina Tazobactam, se evidenció un ascenso entre 2013 y 2015 para un posterior descenso entre 2016 y 2017; mientras que la resistencia a Meropenem ha tenido un comportamiento oscilante pero con tendencia al ascenso en el último año del estudio. Dicho comportamiento, podría explicarse debido a que

a mediados del 2015 se incrementó el uso de Cefepime con una disminución concomitante del uso de Piperacilina Tazobactam, posiblemente debido a la poca confianza que se ha tenido en las moléculas no innovadoras en los últimos años.

Según el análisis interpretativo, casi el 60% de las Enterobacterias son de fenotipos usuales: multisensibles o productoras de penicilinasas de bajo y alto techo. Dentro de los fenotipos inusuales, se observó que una cuarta parte de las Enterobacterias tienen fenotipo productor BLEE. Si bien, desde el 2015 ha disminuido los números de casos por este fenotipo, hubo una circulación permanente durante el periodo estudiado. El 7.69% de las Enterobacterias reportadas tuvieron un patrón sugestivo de EPC, cuyos casos fueron detectados en brotes en el 2015 y 2017.

Se encontró que en los pacientes con aislamiento de Enterobacterias, hay una posible asociación global entre los patrones de resistencia inusuales y el uso de antibiótico previo, neutropenia prolongada, neutropenia profunda, días de UCI y muerte respecto a los niños que tuvieron aislamiento de Enterobacterias con fenotipo multisensibles. Se deben evaluar con cuidado, ya que corresponde a una asociación global y no esta discriminada por tipo específico de patrón inusual. Aunque son resultados no definitivos, surgen como hipótesis observadas en esta población que requieren ser corroboradas y ampliadas en estudios analíticos posteriores.

Los BGN no fermentadores evidenciaron una alta resistencia a Cefepime (33.33%), carbapenémicos: Meropenem (28.57%) e Imipenem (30.00%), así como a los aminoglucocidos: Amikacina (33.33%) y Gentamicina (47.62%). Dentro del análisis interpretativo, el 60% de los BGN no fermentadores fueron multisensibles y 30% presentaron fenotipos inusuales al presentar un patrón sugestivo de producción de carbapenemasas en un 10% de estos microorganismos y patrón de multirresistencia con mecanismos combinados encontrados en el 20% de ellos.

El patrón de resistencia *in vitro* de los Gram-positivos a los antibióticos reportados de interés para su tratamiento, evidencia que para los Estafilococos hay una alta resistencia a Oxacilina (79%), Clindamicina (66.67%), Eritromicina (77.27%) y TMP-SMX (52.17%). En contraste tienen una baja resistencia a la Vancomicina, así como resistencia nula al Linezolid. Desde la visión interpretativa, casi el 70% de *S. aureus* son SAMS y un tercio fueron SAMR, todos fenotipos hospitalarios, dada la alta resistencia a Clindamicina, Eritromicina, Gentamicina y TMP-SMX.

Por su parte, solo el 10% de los SCN fueron sensibles a Meticilina. Es de resaltar, que se reportó un caso de SCN con concentración inhibitoria mínima para Vancomicina ≥ 2 en el 2017.

Cabe señalar que los Enterococos mostraron una absoluta resistencia a la Gentamicina (100%), una alta resistencia a la Ampicilina (75%) y sin reporte de resistencia a la Vancomicina; aunque fueron muy pocos los cultivos obtenidos con estos microorganismos.

Es de acotar que los Estreptococos no reportaron antibiograma. Su importancia radica en que tenemos desconocimiento en el comportamiento de los *S. viridans* que fueron los segundos CGP más frecuentes en este estudio; cuya frecuencia se espera irá en ascenso y es necesario conocer su fenotipo con referencia a la respuesta a la betalactámicos. Así mismo el *S. pneumoniae* al ser de los agentes patógenos que pueden generar importante compromiso clínico e infecciones potencialmente graves, se requiere conocer su respuesta a la Penicilina y Ceftriaxona.

Es esencial mencionar que del total de aislamientos, el 13.18% no reportaron antibiograma y no en todas las situaciones se informó las resistencias para los antibióticos de acuerdo al microorganismo. Por ello, los resultados arrojados se deben apreciar con cuidado, debido a que el análisis interpretativo fue hecho bajo

la susceptibilidad reportada para cada microorganismo, esto traduce que hubo datos no reportados, lo que no excluye la presencia de resistencia o sensibilidad, simplemente es desconocido y podría generar un sesgo en la interpretación. Más bien, es un llamado a que se implementen mejoras en la manera de informar los antibiogramas. Adicionalmente, El comportamiento *in vitro* no refleja el comportamiento real, ya que la respuesta *in vivo* a los antibióticos instaurados puede ser diferencial, por lo que se requiere corroborar dicho comportamiento en un estudio ulterior.

A nivel local no tenemos estudios de referencia para comparar los hallazgos anteriormente mencionados. En la tesis de la doctora Trujillo en la que se realizó una caracterización de la NF en los pacientes pediátricos con patología oncológica del HUS durante un periodo de trece meses (2007-2008), se describió la presencia de 35 episodios de NF de alto riesgo en 21 pacientes, de los cuales el 91.40% de los episodios se lograron hemocultivar, el 21.90% (n=7) tuvieron hemocultivos positivos, pero solo 6 de ellos tuvieron reporte de antibiograma, los cuales mostraron una población polimicrobiana multisensible (*K. pneumoniae* multisensible, *S. aureus* oxacilino sensible, *Acinetobacter baumannii* sensible y *Cándida parapsilosis*) (14).

A nivel nacional, en el 2003 fue publicada en la Revista Colombiana de Cancerología un estudio descriptivo de los hallazgos microbiológicos en pacientes con NF en el Instituto Nacional de Cáncer, que incluyó todos los pacientes con tratamiento antibiótico hospitalario con una media de edad de 19 años, encontraron que los microorganismos predominantes fueron los Gram-positivos (52% de los casos); de los Gram-negativos, los microorganismos más frecuentemente identificados fueron *E. coli* y especies de *Klebsiella*. Dentro de los marcadores de susceptibilidad antimicrobiana, mencionan que los CGP tuvieron una resistencia a la Vancomicina de 0%; el 20% de los *S. aureus* y el 40% de los SCN eran Oxacilino resistentes; dentro de los Gram-negativos, el 23% de *E. coli*, el 14% de las *K. pneumoniae* eran sospechosos de fenotipo productor BLEE y de los demás BGN el

12% mostraron resistencia a algún carbapenémico (Meropenem o Imipenem) (59). En contraste, en el Centro Hematológico Infantil de la Universidad de Antioquia y en el Hospital San Vicente de Paúl en 1999 y entre el año 2000 y 2005, se encontró una prevalencia superior de los gérmenes Gram-negativos. En general, los BGN fueron sensibles a Ciprofloxacina, Meropenem e Imipenem, todas las cepas de *S. aureus* fueron sensibles a Vancomicina y 50% de ellas eran SAMR; una de las cepas de *S. viridans* fue resistente a Penicilina, pero todas fueron sensibles a Vancomicina (59,18).

Más recientemente, en el Hospital Pablo Tobón Uribe de Medellín, encontraron que los microorganismos más frecuentes eran los Gram-negativos encabezados por *E. coli* (43.4%) y *K. pneumoniae* (17.3%) seguido de *S. aureus* (8.6%). Respecto a la susceptibilidad bacteriana, informaron que el 75% de *S. aureus* eran multisensibles (n=3) y 25% resistente a Meticilina (n=1), ninguno de ellos fue resistente a Vancomicina. De las especies Gram-negativas aisladas, el fenotipo productor BLEE se detectó en el 7.6% de los episodios (n=3), una cepa de *K. pneumoniae* y dos de *E. coli*) y solo hubo un episodio con resistencia a carbapenémicos, correspondiente a la misma *K. pneumoniae* productora de BLEE (60).

En Latinoamérica, un estudio realizado en Cuba entre 2006 y 2009 a pacientes con patología hematológica, mostró que los microorganismos predominantes son las bacterias Gram-negativas (53.8%) asociado al uso de CVC en región femoral por colonización del aparato digestivo, aunque de manera aislada encabezan la lista los SCN (30.8%) (61). Adicionalmente, un estudio analítico de los agentes causales de bacteriemia en niños con cáncer y NF de alto riesgo en seis hospitales de Santiago de Chile entre 2004 y 2009, encontró un predominio de microorganismos Gram-positivos (56% de los casos), siendo los agentes más frecuentes los SCN (25%), *E. coli* (20%), *S. viridans* (14%), *S. aureus* (13%) y *P. aeruginosa* (9%), con un estudio de susceptibilidad en la que se encontró las siguientes resistencias: 77% de los SCN el 14% de los *S. aureus* fueron Oxacilino resistentes, no se presentaron resistencias

a Vancomicina en los Gram-positivos. En las Enterobacterias mencionan una alta sensibilidad cercana a l 100% a Imipenem y del 80% a aminoglucócidos, sin mención del comportamiento para Piperacilina Tazobactam, Cefepime y Meropenem (56). Cortez, para ese mismo año publicó un estudio donde describe el patrón de susceptibilidad antibiótica de los microorganismos aislados de las bacteriemias de pacientes oncológicos pediátricos realizado entre 2006 y 2008 en el Hospital Infantil Roberto del Rio en Chile, encuentran igualmente un predominio de Gram-positivos, para una susceptibilidad a la Cloxacilina del 11 y 70% para SCN y *S. aureus* respectivamente; al referirse a las Enterobacterias, el 64% fueron susceptibles a cefalosporinas de tercera generación correspondientes, en su mayoría, a microorganismos con fenotipo productor BLEE, además con una alta susceptibilidad a los aminoglucocidos y la Ciprofloxacina (55).

En general, diversos estudios a nivel mundial (incluyendo países como Alemania, Paises Bajos, Italia, Australia, India, Israel y Egipto), concuerdan que existe una baja frecuencia de SAMR, con circulación importante de Enterobacterias con fenotipo BLEE y emergencia de ERV, EPC y especies *Pseudomonas* MDR (53, 54, 58,62-65). De lo que se infiere que, aunque las infecciones por bacterias MDR han sido menos incidentes en niños en comparación con los adultos, son un problema de salud pública actual, por lo cual su cuantificación nos permitirá estudiar nuevas estrategias para su control (45).

13. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

El presente estudio tiene como fortalezas que se cumplieron todos los objetivos trazados, contribuyendo con el aporte de información valiosa local sobre el comportamiento de las infecciones en la población onco-hematológica pediátrica con NF de la CMISL, lo que favorece el fortalecimiento científico y clínico de los estudiantes de pregrado de Medicina y de postgrado de Pediatría de la Universidad Industrial de Santander en dicha área, al constituir un semillero de investigación referente al tema, llamado FIND HOPE (Febrile Inpatient Neutropenic Disorders in Hemato-Oncologic Paediatrics), junto a la generación de nuevas hipótesis que conducen a aumentar la producción científica. Asimismo, permite hacer uso de dicha información para identificar las necesidades institucionales que motiven a la creación de estrategias de mejoramiento en el manejo de los pacientes, la vigilancia y control de infecciones, y porque no, de un sistema de vigilancia institucional o local. Como aspecto favorable se resalta que al incluirse una de las instituciones de referencia para el manejo de patologías hemato-oncológicas en pacientes pediátricos de la ciudad y el nororiente colombiano hace que sea un estudio representativo, sumado al hecho de que se captaron los episodios de un periodo amplio. Igualmente, no hay sesgo de selección de los sujetos de estudio debido a que se estudiaron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Sin embargo, debido a que es un estudio descriptivo retrospectivo, por una parte, podría existir sesgo de información, dado que los datos fueron aportados por el personal de archivos institucional y no se pudo corroborar si la cantidad de ingresos suministrados correspondieran con la cantidad real de ingresos que presentarían la patología estudiada, adicionalmente dependíamos de los hallazgos descritos en la historia clínica, con pérdida de datos y en algunos casos la información no ser representativa. Sumado a ello, al ser un estudio dirigido a pacientes hospitalizados,

no se pudo evaluar el comportamiento de los microorganismos aislados en las neutropenias febriles manejadas ambulatoriamente. Tampoco permite establecer todas las posibles etiologías infecciosas debido a las limitaciones institucionales en la obtención de pruebas especializadas para microorganismos como virus, parásitos y algunos hongos. Además, no permite establecer asociación entre las exposiciones y las alteraciones para distinguir relación causal, factores de riesgo ni factores pronósticos.

14. CONCLUSIONES

Para concluir, el comportamiento de los microorganismos y su patrón de susceptibilidad y resistencia antimicrobiana varía en cada región y entre cada institución. En nuestro estudio se refleja que en pacientes pediátricos con patología hemato-oncológica que cursaron con NF en una institución de referencia local existe un predominio de microorganismos Gram-negativos como agentes causales de infección, siendo más comunes las Enterobacterias, con una circulación importante de fenotipo productor BLEE y brotes de EPC, con niveles de resistencia similares a los observados en otros países de bajos y medianos ingresos.

Proponemos continuar evaluando el comportamiento en las demás instituciones de referencia de la ciudad para identificar las necesidades específicas que motiven a la creación de estrategias de mejoramiento en el manejo, vigilancia y control de infecciones en esta población vulnerable, y porque no, incentivar a la consolidación de un sistema de vigilancia a nivel local.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rossi R. Definiciones, etiología y epidemiología de las infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer. Sociedad Argentina de Infectología. Rev. argent. microbiol. [Internas]. 2014;46(Suppl1):7-144.
2. Mendes AV, Sapolnik R, Mendonça N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. J Pediatr (Rio J). 2007;83(Suppl2):S54-63.
3. Sociedad Argentina de Pediatría. Consensus on management of children with cancer, neutropenia and fever. Update 2008-2009. Arch Argent Pediatr. 2010;108(2):e47-e70.
4. Freifeld AG, *et al.* Infectious Diseases Society of America. 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):e56-93.
5. Singer M, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Choque (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-10.
6. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. JAMA Pediatr. 2017;171(10):e172352.
7. Kawasaki T. Update on pediatric sepsis: a review. J Intensive Care. 2017;5:47.
8. Torné EE. Revisión de las nuevas definiciones sobre la sepsis y su aplicación en Pediatría. Rev Esp Pediatr. 2017;73(Supl. 1):21-22.
9. Paganini H *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chil Infect. 2011;28 (Supl 1): 10-38.
10. González-Galvis MP, Sosa-Ávila LM, Rueda-Arenas E. Abordaje del paciente pediátrico con neutropenia febril y enfermedad oncológica. MÉD UIS. 2015;28(3):353-62.

11. Martínez Rueda S, Rueda Arenas E (dir). Incidencia de eventos adversos y complicaciones en niños con cáncer en tratamiento antineoplásico [tesis]. [Bucaramanga]: Universidad Industrial de Santander, 2015 [citado 23 de junio de 2018]. Recuperado a partir de: <http://tangara.uis.edu.co/biblioweb/tesis/2015/156159.pdf>
12. Klastersky J et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2016;27(Suppl5):v111-v118.
13. Pérez-Matera J. Neutropenia febril en pediatría. *Precop*. 2012;12(3):33-45
14. Rueda E, Trujillo ML, Díaz LA. Severe febrile neutropenia in children with cancer. A descriptive study at the Hospital Universitario de Santander. *SaludUIS*. 2010; 42:103-111.
15. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Rev Chilena Infectol*. 2018; 35 (1): 62-71
16. White L, Ybarra M. Neutropenic fever. *Emerg Med Clin N Am* 2014; 32: 549-61.
17. Manterola et al. Neutropenia and fever in the patient with cancer. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2004; 27 (Supl. 3): 33-43.
18. Jaramillo-Atango C, Valencia-Montoya IC, Aristizábal-Gil MA. Neutropenia febril en pacientes pediátricos: un enfoque diagnóstico y terapéutico. *IATREIA (Medellín)*. 2009; 22(3):235-245.
19. Fisher B, Sung L. Chapter 68: The febrile neutropenic patient. In: Cherry J, Demmler-Harrison G, Kaplan S, Steinbach W, Hotez P, ed. by. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Houston, Texas, USA: Elsevier; 2018; 8:657-664.
20. Paganini H. Actualización: Enfoque clínico y tratamiento de los niños con neutropenia y fiebre. *Arch Argent Pediatr*. 2007; 105(3):225-235.
21. D'Alessandro D.C. Abordaje clínico y diagnóstico microbiológico. Sociedad Argentina de Infectología. *Rev. argent. microbiol. [Internas]*. 2014;46(Suppl 1):7-144.

22. Rossi S. Rol de los estudios de diagnóstico por imágenes. Sociedad Argentina de Infectología. Rev. argent. microbiol. [Internas]. 2014;46(Suppl 1):7-144.
23. Carmona-Bayonas A, Herrero-Martinez JA, Martinez-García J, Marin-Vera M, De las Heras-Gonzalez M, Navarrete-Montoya A. Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica. Oncología. 2006; 29(5):206-218.
24. Lehrnbecher T. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. J Clin Oncol. 35:2082-2094.
25. Averbuch et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance. Haematol. 2013; 98(12): 1826-1835.
26. Bruno B et al. Current use and potential role of procalcitonin in the diagnostic work up and follow up of febrile neutropenia in hematological patients. Expert Rev Hematol. 2017; 10(6):543-550.
27. Neyro S. Estratificación del riesgo y manejo del niño neutropénico febril de bajo riesgo. Sociedad Argentina de Infectología. Rev. argent. microbiol. [Internas]. 2014; 46(Suppl 1):7-144.
28. Mónaco M.A. Tratamiento empírico inicial en pacientes pediátricos neutropénicos febriles de alto riesgo. Sociedad Argentina de Infectología. Rev. argent. microbiol. [Internas]. 2014; 46(Suppl 1):7-144.
29. Mora A. Continuación del tratamiento según la respuesta del paciente al tratamiento empírico inicial. Sociedad Argentina de Infectología. Rev. argent. microbiol. [Internas]. 2014; 46(Suppl 1):7-144.
30. Vitale R.G., Afeltra J. Métodos diagnósticos micológicos clásicos; detección de antígenos y ácidos nucleicos. Sociedad Argentina de Infectología. Rev. argent. microbiol. [Internas]. 2014; 46(Suppl 1):7-144.
31. Neyro S., Mónaco M.A. Nuevos antifúngicos con uso en pediatría. Sociedad Argentina de Infectología. Rev. argent. microbiol. [Internas]. 2014; 46(Suppl 1):7-144.

32. Salgueira C. Tratamiento de infecciones causadas por hongos miceliales (I): aspergilosis invasiva. Sociedad Argentina de Infectología. Rev. argent. microbiol. [Internas]. 2014; 46(Suppl 1):7-144.
33. Dignani M.C. Tratamiento de enfermedad invasora por *Candida* spp. y *Trichosporon* spp. Sociedad Argentina de Infectología. Rev. argent. microbiol. [Internas]. 2014; 46(Suppl 1):7-144.
34. Van Lier DP, Janssen NA, Snoeren MM, Verweij PE, Blijlevens NM, van der Velden WJ. Severe inflammation during recovery from neutropenia: the immune reconstitution inflammatory syndrome following chemotherapy. Ned Tijdschr Geneesk. 2015; 159:A8968.
35. Hennig S, Staatz CE, Natanek D, Bialkowski S, Consuelo Llanos Paez C, Lawson R, Clark J. Antimicrobial stewardship in paediatric oncology: Impact on optimising gentamicin use in febrile neutropenia. Pediatr Blood Cancer. 2018 Feb; 65(2):1-5.
36. Teranishi H, et al. Clinical efficacy of cycling empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients, J Infect Chemother. 2017; 1-5.
37. Center For Disease Control And Prevention. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line Associated Bloodstream Infection). [En línea]. Guidelines and recommendations. USA. CDC.gov. 2018. (Recuperado en 28 de Febrero 2019) Disponible en: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf.
38. López Papucci S., Nenna A. Manejo de catéteres de larga permanencia. Sociedad Argentina de Infectología. Rev. argent. microbiol. [Internas]. 2014; 46(Suppl 1):7-144.
39. Cisneros-Herreros JM et al. Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2007;25(2):111-30
40. Ferrer C y Almirante B. Infecciones relacionadas con el uso de los catéteres vasculares. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(2):115–124
41. Fortún J. Infecciones asociadas a dispositivos intravasculares utilizados para la terapia de infusión Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008;26(3):168-74

42. Lona-Reyes JC et al. Bacteriemia relacionada con catéter venoso central: incidencia y factores de riesgo en un hospital del occidente de México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2016; 73(2):105-110.
43. Gupta S, Bonilla M, Gamero M, Fuentes SL, Caniza M, Sung L. Microbiology and mortality of pediatric febrile neutropenia in El Salvador. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011; 33(4):276-80.
44. Matloob M, Fadoo Z. Febrile neutropenia in pediatric cancer patients: Experience from a tertiary health care facility of Pakistan. *Pediatric Infectious Disease*. 2014; 6:1-5.
45. Baro Fernández M, Ruiz Contreras J. Predicción del riesgo de infección grave en niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid; 2017.
46. El-Mahallawy HA, El-Wakil M, Moneer MM, Shalaby L. Antibiotic Resistance Is Associated With Longer Bacteremic Episodes and Worse Outcome in Febrile Neutropenic Children With Cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2011; 283–288.
47. Tomas Ramos J, Francisco L, Daoud Z. Infección fungica invasora en niños: diferencias y homologías con el adulto. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29(suppl 1): 59-65.
48. Lucero Y, Brucher R, Álvarez AM, et al. Invasive fungal infections in children with cancer, neutropenia and fever, in Chile. *Rev Med Chil*. 2002; 130(10):1139-1146
49. Santolaya ME, de Queiroz F, Alvarado T, et al. Recommendations for the management of candidemia in children in Latin America. *Rev Iberoam Micol*. 2013; 30(3): 171-178.
50. Santolaya ME, Farfán MJ, de la Maza V, et al. Diagnosis of bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30: 957–961
51. Basu S, Fernandez I, Fisher S, et al. Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23:7958–7966.

52. Naurois J, Novitzky I, Basso, et al. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO. Clin Practice Guidelines Ann Oncol. 2010; 21:252-256
53. El-Mahallawy HA, Hassan SS, El-Wakil M, Moneer M, Shalaby L. Increasing Antimicrobial Resistance Monitored in Surveillance Analysis of Blood Stream Infections in Febrile Neutropenic Pediatric Oncology Patients. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2015; 16: 5691–5695.
54. Greenberg D, Moser A, Yagupsky P, et al. Microbiological spectrum and susceptibility patterns of pathogens causing bacteraemia in paediatric febrile neutropenic oncology patients: comparison between two consecutive time periods with use of different antibiotic treatment protocols. International Journal of Antimicrobial Agents. 2005; 25: 469–473.
55. Cortez D, Rodríguez N, Benadof D, Zamorano A. Bacteriemia en pacientes oncológicos. Experiencia en un hospital pediátrico. Rev Chil Infect. 2012; 29(2): 164–168.
56. Solís Y, Álvarez AM, Fuentes D, et al. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004- 2009. Rev Chil Infect. 2012; 29(2), 156–162.
57. Reddy R, Pathania S, Kapil A, Bakhshi S. Review of spectrum and sensitivity of bacterial bloodstream isolates in children with malignancy: A retrospective analysis from a single center. Indian J Cancer. 2014; 51:425-427.
58. Miedema KG, Winter RH, Ammann RA, et al. Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia--species distribution and susceptibility patterns. Support Care Cancer. 2013; 21(9):2417-2426.
59. Cortes J, Cuervo S. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. Revista Colombiana de Infectología. 2003; 7(4):7-11.
60. Madrid C, Díaz L, Combariza J, et al. Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. Rev Chilena Infectol. 2013;30 (2):195-201.

61. Martell-Martorell L, Arencibia-Núñez A. Infecciones intrahospitalarias en pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas, 2006-2009. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2012; 28(3): 253-262
62. Simon A, Furtwängler R, Graf N, et al. Surveillance of bloodstream infections in pediatric cancer centers – what have we learned and how do we move on? *GMS Hyg Infect Control*. 2016; 11:1-47.
63. Castagnola E, Caviglia I, Pescetto L, Bagnasco F, Haupt R, Bandettini R. Antibiotic susceptibility of Gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia. *Future Microbiol*. 2015; 10(3): 357–365
64. Haeusler GM, Mechinaud F, Daley AJ, et al. Antibiotic-resistant Gram-negative Bacteremia in Pediatric Oncology Patients—Risk Factors and Outcomes. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32: 723–726.
65. Siddaiahgari S, Manikyam A, Kumar KA, Rauthan A, Ayyar R. Spectrum of systemic bacterial infections during febrile neutropenia in pediatric oncology patients in tertiary care pediatric center. *Indian J Cancer*. 2014; 51:403-5.

BIBLIOGRAFÍA

AVERBUCH, Diana, *et al.* European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance. *Haematol*, 2013, vol. 98 no. 12., p. 1826-1835.

BARO FERNÁNDEZ, María y RUIZ CONTRERAS, Jesús. Predicción del riesgo de infección grave en niños con neutropenia febril secundaria a quimioterapia [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid. 2017. (Recuperado en 28 de Febrero 2019). Disponible en: <https://docplayer.es/56852256-Universidad-complutense-de-madrid-facultad-de-medicina-departamento-de-pediatria.html>.

BASU, Swati, *et al.* Length of stay and mortality associated with febrile neutropenia among children with cancer. *J Clin Oncol*, 2005, vol. 23., p. 7958–7966.

BRUNO, Benedetto, *et al.* Current use and potential role of procalcitonin in the diagnostic work up and follow up of febrile neutropenia in hematological patients. *Expert Rev Hematol*, 2017, vol. 10 no. 6., p. 543-550.

CARMONA BAYONAS, Alberto, *et al.* Neutropenia febril: análisis de los factores pronósticos y el tratamiento adaptado al riesgo. Revisión crítica. *Oncología*, 2006, vol. 29 no. 5., p. 206-218.

CASTAGNOLA, Elio, *et al.* Antibiotic susceptibility of Gram-negatives isolated from bacteremia in children with cancer. Implications for empirical therapy of febrile neutropenia. *Future Microbiol*, 2015, vol. 10 no. 3., p. 357–365.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-central Line

Associated Bloodstream Infection). [En línea]. Guidelines and recommendations. USA. CDC.gov. 2018. (Recuperado en 28 de Febrero 2019) Disponible en: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/4psc_clabscurrent.pdf.

CISNEROS-HERREROS, Jose Miguel, *et al.* Guía para el diagnóstico y tratamiento del paciente con bacteriemia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2007, vol. 25 no. 2., p. 111-30.

CORTES Jorge Alberto y CUERVO, Sonia. Hallazgos microbiológicos en pacientes con neutropenia febril. *Revista Colombiana de Infectología*, 2003, vol. 7 no. 4., p. 7-11.

CORTEZ, Daniela, *et al.* Bacteriemia en pacientes oncológicos. Experiencia en un hospital pediátrico, 2012, vol. 29 no. 2., p. 164–168.

D'ALESSANDRO, Daniela Claudia. Abordaje clínico y diagnóstico microbiológico. Sociedad Argentina de Infectología. *Rev. argent. microbiol. [Internas]*, 2014, vol. 46 suppl. 1., p. 7-144.

DIGNANI, María Cecilia. Tratamiento de enfermedad invasora por *Candida* spp. y *Trichosporon* spp. Sociedad Argentina de Infectología. *Rev. argent. microbiol. [Internas]*, 2014, vol. 46 suppl. 1., p. 7-144.

EL-MAHALLAWY, Hadir A, *et al.* Antibiotic Resistance Is Associated With Longer Bacteremic Episodes and Worse Outcome in Febrile Neutropenic Children With Cancer. *Pediatr Blood Cancer*, 2011, vol. 57., p. 283–288

EL-MAHALLAWY, Hadir A, *et al.* Increasing Antimicrobial Resistance Monitored in Surveillance Analysis of Blood Stream Infections in Febrile Neutropenic Pediatric

Oncology Patients. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2015, Vol 16., p. 5691–5695.

FERRER, Carmen y ALMIRANTE, Benito. Infecciones relacionadas con el uso de los catéteres vasculares. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2014, vol. 32 no. 2., p. 115–124

FISHER, Brian, SUNG, Lillian. Chapter 68: The febrile neutropenic patient. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. Elsevier. Houston, Texas, USA, 2018, vol. 8., p. 657-664.

FORTÚN, Jesús. Infecciones asociadas a dispositivos intravasculares utilizados para la terapia de infusión Enferm Infecc Microbiol Clin, 2008, vol. 26 no. 3., p. 168-74

FREIFELD, Aalison G, *et al.* Infectious Diseases Society of America. 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, vol. 52 no. 4., p. e56-93.

GONZÁLEZ GALVIS, Maria Paula; SOSA ÁVILA, Luis Miguel y RUEDA ARENAS, Ernesto. Abordaje del paciente pediátrico con neutropenia febril y enfermedad oncológica. Médicas UIS. Bucaramanga, 2015, vol. 28 no. 3., p. 353-62.

GREENBERG, David, *et al.* Microbiological spectrum and susceptibility patterns of pathogens causing bacteraemia in paediatric febrile neutropenic oncology patients : comparison between two consecutive time periods with use of different antibiotic treatment protocols. International Journal of Antimicrobial Agents, 2005, vol. 25., p. 469–473.

GUPTA, Sumit, *et al.* Microbiology and mortality of pediatric febrile neutropenia in El Salvador. J Pediatr Hematol Oncol, 2011, vol. 33 no. 4., p. 276-80.

HAEUSLER, Gabrielle M, *et al.* Antibiotic-resistant Gram-negative Bacteremia in Pediatric Oncology Patients Risk Factors and Outcomes. Pediatr Infect Dis J, 2013, vol. 32., p. 723-26.

HENNIG, Stefanie, *et al.* Antimicrobial stewardship in paediatric oncology: Impact on optimising gentamicin use in febrile neutropenia. Pediatr Blood Cancer, 2018, vol. 65 no. 2., p. 1-5.

JARAMILLO ARANGO, Carolina; VALENCIA MONTOYA, Isabel Cristina y ARISTIZÁBAL GIL María Adelaida. Neutropenia febril en pacientes pediátricos: un enfoque diagnóstico y terapéutico. IATREIA. Medellín, 2009, vol. 22 no. 3., p. 235-245.

KAWASAKI, Tatsuya. Update on pediatric sepsis: a review. J Intensive Care, 2017, vol. 5., p. 47.

KLASTERSKY, J, *et al.* Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology, 2016, vol. 27 suppl. 5., p. 111-118.

LEHRNBECHER, Thomas, *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, vol. 35 no. 18., p. 2082-94.

LONA REYES, Juan Carlos, *et al.* Bacteriemia relacionada con catéter venoso central: incidencia y factores de riesgo en un hospital del occidente de México. Bol Med Hosp Infant Mex, 2016, vol. 73 no. 2., p. 105-110.

LÓPEZ PAPUCCI, Santiago y NENNA, Andrea. Manejo de catéteres de larga permanencia. Sociedad Argentina de Infectología. Rev. argent. microbiol. [Internas], 2014, vol. 46 suppl. 1., p. 7-144.

LUCERO, Yalda, *et al.* Invasive fungal infections in children with cancer, neutropenia and fever, in Chile. Rev Med Chil, 2002, vol. 130 no. 10., p. 1139-46.

MADRID, Camilo, *et al.* Epidemiología de la neutropenia febril en pacientes adultos con neoplasia hematológica, en un período de 26 meses en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia. Rev Chilena Infectol, 2013, vol. 30 no. 2., p. 195-201.

MANTEROLA, Ana, *et al.* Neutropenia and fever in the patient with cancer. An. Sist. Sanit. Navar, 2004, vol. 27 suppl. 3., p. 33-43.

MARTELL MARTORELL, Librado y ARENCIBIA NÚÑEZ, Alberto. Infecciones intrahospitalarias en pacientes pediátricos con enfermedades hematológicas, 2006-2009. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia, 2012, vol. 28 no. 3., p. 253-262.

MARTÍNEZ RUEDA, Silvia y RUEDA ARENAS, E (dir). Incidencia de eventos adversos y complicaciones en niños con cáncer en tratamiento antineoplásico [tesis]. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, 2015 [citado 23 de junio de 2018]. Recuperado a partir de: <http://tangara.uis.edu.co/biblioweb/tesis/2015/156159.pdf>.

MATICS, Travis J. y SANCHEZ PINTO, Lázaro Nelson. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. JAMA Pediatr, 2017, vol. 171 no. 10., p. e172352.

MATLOOB ALAM Muhammad y FADOO Zehra. Febrile neutropenia in pediatric cancer patients: Experience from a tertiary health care facility of Pakistan. *Pediatric Infectious Disease*. *Pediatric Infectious Disease*, 2014, vol. 6., p. 1-5.

MENDES, Ana Verena; SAPOLNIK Roberto y MENDONÇA, Nubia. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. *J Pediatr (Rio J)*, 2007, vol. 83 suppl. 2., p. S54-63.

MIEDEMA, Karin G, *et al.* Bacteria causing bacteremia in pediatric cancer patients presenting with febrile neutropenia--species distribution and susceptibility patterns. *Support Care Cancer*, 2013, vol. 21 no. 9., p. 2417-26.

MÓNACO, María Andrea. Tratamiento empírico inicial en pacientes pediátricos neutropénicos febriles de alto riesgo. Sociedad Argentina de Infectología. *Rev. argent. microbiol. [Internas]*, 2014, vol. 46 suppl. 1., p. 7-144.

MORA, Andrea. Continuación del tratamiento según la respuesta del paciente al tratamiento empírico inicial. Sociedad Argentina de Infectología. *Rev. argent. microbiol. [Internas]*, 2014, vol. 46 suppl. 1., p. 7-144.

DE NAUROIS, Julien, *et al.* On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of febrile neutropenia: ESMO. *Clin Practice Guidelines Ann Oncol*, 2010, vol. 21., p. 252-256.

NEYRO, Silvina. Estratificación del riesgo y manejo del niño neutropénico febril de bajo riesgo. Sociedad Argentina de Infectología. *Rev. argent. microbiol. [Internas]*, 2014, vol. 46 suppl. 1., p. 7-144.

NEYRO, Silvina y MÓNACO, María Andrea. Nuevos antifúngicos con uso en pediatría. Sociedad Argentina de Infectología. Rev. argent. microbiol. [Internas], 2014, vol. 46 suppl. 1., p. 7-144.

PAGANINI, Hugo, *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. Rev Chil Infect, 2011, vol. 28 Supl 1., p. 10-38.

PAGANINI, Hugo. Actualización: Enfoque clínico y tratamiento de los niños con neutropenia y fiebre. Arch Argent Pediatr, 2007, vol. 105 no. 3., p. 225-235.

PÉREZ MATERA, Jorge. Neutropenia febril en pediatría. Precop, 2012, vol. 12 no. 3., p. 33-45

REDDY, Ramani, *et al.* Review of spectrum and sensitivity of bacterial bloodstream isolates in children with malignancy: A retrospective analysis from a single center. Indian J Cancer, 2014, vol. 51., p. 425-427.

RIVERA SALGADO, Daniel; VALVERDE MUÑOZ, Kathia y ÁVILA AGÜERO, María L. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. Rev Chilena Infectol, 2018, vol. 35 no. 1., p. 62-71.

ROSSI, Roccia. Definiciones, etiología y epidemiología de las infecciones en pacientes neutropénicos con cáncer. Sociedad Argentina de Infectología. Rev. argent. microbiol. [Internas], 2014, vol. 46 suppl. 1., p. 7-144.

ROSSI, Santiago. Rol de los estudios de diagnóstico por imágenes. Sociedad Argentina de Infectología. Rev. argent. microbiol. [Internas], 2014, vol. 46 suppl. 1., p. 7-144.

RUEDA, Ernesto; TRUJILLO, Magda y DÍAZ, Luis A. Severe febrile neutropenia in children with cancer. A descriptive study at the Hospital Universitario de Santander. SaludUIS, 2010, vol. 42., p. 103-111.

SALGUEIRA, Claudia. Tratamiento de infecciones causadas por hongos miceliales (I): aspergilosis invasiva. Sociedad Argentina de Infectología. Rev. argent. microbiol. [Internas], 2014, vol. 46 suppl. 1., p. 7-144.

SANTOLAYA, María Elena, *et al.* Recommendations for the management of candidemia in children in Latin America. Rev Iberoam Micol, 2013, vol. 30 no. 3., p. 171-178.

SANTOLAYA, María Elena, *et al.* Diagnosis of bacteremia in febrile neutropenic episodes in children with cancer. Pediatr Infect Dis J, 2011, vol. 30., p. 957–961.

SIDDAIAHGARI, Sirisharani, *et al.* Spectrum of systemic bacterial infections during febrile neutropenia in pediatric oncology patients in tertiary care pediatric center. Indian J Cancer, 2014, vol. 51., p. 403-5.

SIMON, Arne, *et al.* Surveillance of bloodstream infections in pediatric cancer centers – what have we learned and how do we move on? GMS Hyg Infect Control, 2016, vol. 11., p. 1-47.

SINGER, Mervyn, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Choque (Sepsis-3).JAMA, 2016, vol. 315 no. 8., p. 801-10.

SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRÍA. Consensus on management of children with cancer, neutropenia and fever. Update 2008-2009. Arch Argent Pediatr, 2010, vol. 108 no. 2., p. e47-e70.

SOLÍS, Yanahara, *et al.* Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004-2009. *Rev Chil Infect*, 2012, vol. 29 no. 2., p. 156-162.

TERANISHI, Hideto, *et al.* Clinical efficacy of cycling empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in pediatric cancer patients, *J Infect Chemother*. 2017, p. 1-5.

TOMAS RAMOS, José; FRANCISCO, Laura y DAOUD, Zarife. Infección fungica invasora en nios: diferencias y homologías con el adulto. *Rev Esp Quimioter*, 2016, vol. 29 suppl. 1., p. 59-65.

TORNÉ, Esteban E. Revisión de las nuevas definiciones sobre la sepsis y su aplicación en Pediatría. *Rev Esp Pediatr*, 2017, vol. 73 suppl. 1., p. 21-22.

VAN LIER, Dirk P, *et al.* Severe inflammation during recovery from neutropenia: the immune reconstitution inflammatory syndrome following chemotherapy. *Ned Tijdschr Geneeskd*, 2015, vol. 159., p. A8968.

VITALE, Roxana G y AFELTRA, Javier. Métodos diagnósticos micológicos clásicos; detección de antígenos y ácidos nucleicos. *Sociedad Argentina de Infectología. Rev. argent. microbiol. [Internas]*, 2014, vol. 46 suppl. 1., p. 7-144.

WHITE, Lindsey y YBARRA, Michael. Neutropenic fever. *Emerg Med Clin N A*, 2014, vol. 32, p. 549-61.