Infecciones microbiológicamente documentada en una cohorte de niños con fiebre y neutropenia.

Microbiologically documented infections in a cohort of children with fever and neutropenia.

Lilia Ramírez (1) Luis Reynaldo Alvis Estrada (2) Eduardo López Medina (3)

1. Departamento de posgrado de ciencias de la salud, Colombia. Hospital Universitario del Valle, Cali Colombia. Clínica Imbanaco Quirón Salud, Cali, Colombia Dirección electrónica: lilia.ramirez@correounivalle.edu.co https://orcid.org/0000-0002-1380-4177
2. Departamento de posgrado de ciencias de la salud, Universidad del Magdalena, Santa Marta, Colombia; universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia. Dirección electrónica: alvisluis@gmail.com https://orcid.org/0000-0002-2977-7388
3. Departamento de Pediatría, Universidad del Valle, Cali, Colombia; Centro de Estudios en Infectología Pediátrica, Cali, Colombia; Clínica Imbanaco Quirón Salud, Cali, Colombia. Dirección electrónica eduardoo.lopez@ceiponline.org https://orcid.org/0000-0003-3066-5938

RESUMEN

La fiebre y neutropenia (FN) es uno de los principales efectos secundarios del tratamiento en el cáncer pediátrico que conduce a infecciones potencialmente mortales. Se realizo un estudio transversal analítico, con el objetivo de analizar los factores de riesgo para desarrollar infecciones microbiológicamente documentadas (IMD) en niños con diagnóstico de cáncer con FN. 424 pacientes conformaron la cohorte, 225 de ellos con cáncer y FN, se presento evidencia de IMD en 61 casos, con una incidencia de 27.1% (95%IC: 21.7% a 33.3%). La mitad de las infecciones fueron atribuidas a Gram negativos (n=31, 50.8%).

La detección de cualquier IDM afecto significativamente el manejo y curso clínico de los pacientes con FN, incrementó la oportunidad de reinició de antibiótico (p = 0.002), ingreso a UCI (p = 0.002), el uso de antibiótico fue más prolongado (p <0.001) y una terapia antimicrobiana mas intensiva con un requerimiento de ATB de segunda línea (*P*<0,002).

Niños clasificados como alto riesgo de acuerdo al modelo de predicción usado en el estudio (p = 0.025), plaquetas <100 x 10^3 (p = 0.042) y PCR >30mg/L (p = 0.031) al ingreso estaban en riesgo de desarrollar IDM. En el análisis multivariado plaquetas <100 x 10^3 (OR: 2.20, 95%IC: 1.16 a 4.19) y ser clasificado como alto riesgo (OR: 2.10 (95%IC: 1.00 a 4.40) se identificaron como factores de

riesgo independientes. Como conclusiones estratificar el episodio de FN de alto riesgo por el modelo de predicción validada por Santolaya, confirma un riesgo mayor de desarrollar una IMD, al igual que el recuento de plaquetas <100 x 10^3, por lo tanto la presencia o ausencia de estos factores pueden ayudar a direccionar el enfoque terapéutico incluyendo: el uso racional de antibióticos y de un seguimiento hospitalario o ambulatorio.

Palabras clave: fiebre y neutropenia; oncología pediátrica; infección documentada; factores de riesgo.

ABSTRACT

Fever and neutropenia (FN) is one of the main side effects of treatment in pediatric cancer leading to life-threatening infections. An analytical cross-sectional study was carried out, with the aim of analyzing the risk factors for developing microbiologically documented infections (MDI) in children diagnosed with cancer with FN. 424 patients made up the cohort, 225 of them with cancer and FN, evidence of MDI was present in 61 cases, with an incidence of 27.1% (95%CI: 21.7% to 33.3%). Half of the infections were attributed to Gram negatives (n=31, 50.8%).

The detection of any MDI significantly affected the management and clinical course of patients with NF, increased the chance of restarting antibiotics (p = 0.002), admission to the ICU (p = 0.002), and the use of antibiotics was longer (p < 0.001) and more intensive antimicrobial therapy with a requirement for second-line ATB (P<0.002).

Children classified as high risk according to the prediction model used in the study (p = 0.025), platelets <100 x 103 (p = 0.042) and CRP >30mg/L (p = 0.031) at admission were at risk of developing infections microbiologically documented. In the multivariate analysis platelets <100 x 103 (OR: 2.20, 95% CI: 1.16 to 4.19) and being classified as high risk (OR: 2.10 (95% CI: 1.00 to 4.40) were independent risk factors for developing MDI. As conclusions, stratifying the episode of high-risk FN by the prediction model validated by Santolaya confirms a higher risk of developing an MDI, as well as a platelet count <100 x 103, therefore the presence or absence of these factors can

help direct the therapeutic approach including: the rational use of antibiotics and hospital or outpatient follow-up.

Keywords: fever and neutropenia; pediatric oncology; documented infection; risk factor's.

1. INTRODUCCIÓN

La fiebre y neutropenia (FN) es una complicación frecuente en los pacientes oncológicos y constituye una emergencia en Infectología, con un espectro etiológico muy amplio, que incluye desde infecciones bacterianas, fúngicas y virales, hasta casos en que no se documentan procesos infecciosos y podrían estar explicados únicamente por la mucositis asociada a la quimioterapia (1). Las infecciones bacterianas son la complicación infecciosa más frecuente y se presentan en estadios tempranos del episodio, entre el 15 y 25% cursan con infección en el torrente sanguíneo (ITS) y otro porcentaje similar de infecciones bacterianas localizadas (2). A pesar de las mejoras significativas en la atención de apoyo y la disponibilidad de nuevos agentes antibióticos, las infecciones siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños y adolescentes con cáncer. Las infecciones documentadas por pruebas clínicas o microbiológicas representan menos de la mitad de todos los casos de FN y la mayoría de los niños no presentan síntomas durante el tratamiento (3).

Varios investigadores han identificado factores de riesgo que se han asociado con complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con cáncer (4, 5, 6). Sin embargo, estos factores pueden variar de una región a otra, teniendo en cuenta factores ambientales, geográficos y factores relacionados con el hospedero dependiendo de su ubicación demográfica (7). A nivel nacional los estudios disponibles, se limitan a estudios descriptivos de cohortes y series de casos de un solo centro de atención (8, 9, 10)

Los patrones epidemiológicos de las infecciones bacterianas en los pacientes con cáncer y neutropenia presentan cambios periódicos, es probable que de la mano de estos cambios también se presenten variaciones en el perfil de resistencia microbiológico. Varios estudios han tratado de identificar factores específicos, sin embargo, existe heterogeneidad en los estudios disponibles, por ende se

propuso este estudio con el objetivo de analizar los factores de riesgo para desarrollar IMD en niños y adolescentes con cáncer y FN en dos centros de atención oncológica de referencia en Colombia. Objetivo secundario fue describir el perfil clínico, de laboratorio y microbiológico de los pacientes pediátricos durante episodio de FN. Los resultados de esta investigación pueden ser útiles en la revisión de protocolos y en la toma de decisiones, que puedan llevar a la prestación de un mejor servicio tanto en estos 2 centros como en otras instituciones con similares niveles de complejidad.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño y ubicación

Se trata de un estudio transversal analítico; participaron dos centros de referencia y de alta complejidad que atienden pacientes pediátricos (<18 años) con cáncer en la ciudad de Cali, Colombia; se desarrolló entre octubre de 2018 y octubre de 2020.

2.2. Selección de pacientes

Inscribimos a niños y adolescentes menores de 18 años con diagnóstico de patología oncológica quienes presentaron un evento de fiebre y consultaron por urgencias o quienes durante su hospitalización presentaron fiebre, se incluyeron en el estudio quienes cumplieron el criterio de neutropenia: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 o se espera que caiga por debajo de 500 en las ultimas 48 horas mediante un análisis de sangre diario y la fiebre se definió como una temperatura ≥38°C durante mas de una hora o ≥ 38,3°C durante cualquier duración (1). Los pacientes con trasplante de células hematopoyéticas fueron excluidos. Se clasificaron los episodios de fiebre y neutropenia en 3 grupos según el riesgo de infección sistémica basado en el modelo de predicción de riesgo para infección bacteriana invasiva (Santolaya M.E., 2001): alto riesgo, bajo riesgo con foco infeccioso al examen físico y bajo riesgo sin foco infeccioso al examen físico.

2.3. Recopilación de datos y atención de seguimiento

La información se obtuvo de las historias clínicas contenidas en la base de datos de los servidores de los dos centros de atención, fueron revisadas por las pediatras investigadoras para recolectar datos sobre las variables demográficas, clínicas, microbiológicas, terapéuticas y resultados clínicos. La variable de resultado (dependiente) se definió como la infección documentada microbiológicamente. Se registró resistencia a la meticilina para estafilococos, asimismo se registró la presencia de betalactamasas de amplio espectro (BLEE) o carbapenemasa para bacilos gramnegativos. El aislamiento microbiológico se realizó mediante un método automatizado (VITEK2), el perfil de sensibilidad de los microorganismos fue establecido con base en el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) (11).

Se recopilaron los datos mediante un instrumento de recolección aplicado al ingreso, a las 72 horas y a los 7 días de estancia hospitalaria. Se hizo seguimiento hasta el fin de la duración del episodio infeccioso y hasta los 30 días para verificar mortalidad. Todos los pacientes fueron diagnosticados y tratados según el protocolo local establecido en la unidad de hematooncología pediátrica de cada centro.

2.4. Definiciones

Los casos que presentaron un aislamiento de un patógeno bacteriano de un sitio corporal estéril se definió como infección microbiológicamente documentada (IMD) (5,6).

Los pacientes si al examen físico de ingreso presentaban signos clínicos de una enfermedad bacteriana: infiltrado pulmonar con síntomas respiratorios, piuria con síntomas de infección del tracto urinario, vía central con sospecha de infección de la vía, hallazgos del examen sugestivos de celulitis; otros hallazgos claros del examen que sugieran una fuente infecciosa se consideraba que el paciente presentaba foco de infección bacteriana y si no presentaba se catalogaba como paciente sin foco de infección bacteriana (1).

La clasificación de los grupos se realizo según el modelo de predicción para infección bacteriana invasiva (Santolaya M.E., 2001) se identifican 5 criterios: recaída de leucemia, PCR >90mg/dl, hipotensión, quimioterapia dentro de los 7 días, plaquetas <50000, desde la quimioterapia. Se

clasifica el grupo de bajo riesgo de infección bacteriana invasiva si no presentaba ningún factor de riesgo o solo plaquetas bajas o solo 7 días y si cumplía las otras condiciones se definía como alto riesgo.

La necesidad de recibir antibiótico amplio espectro (AE) la evaluamos si o no basado en el perfil de sensibilidad del rescate microbiológico de acuerdo a este se consideraba el manejo terapéutico sin o con AE (Cefepime, piperacilina tazobactan, meropenem) (6).

2.5. Análisis estadístico

Las variables cuantitativas fueron resumidas utilizando mediana y rango intercuartílico (RIQ) y las variables cualitativas por medio de frecuencias absolutas y porcentajes. El ajuste a la distribución normal se evaluó con la prueba de Shapiro Wilk. Las variables cualitativas fueron comparadas inicialmente con la prueba Chi Cuadrado o prueba exacta de Fisher y las cuantitativas con la prueba no paramétrica U de Mann Whitney.

Para la identificación de los factores de riesgo para infección microbiológicamente documentada, se estimó un modelo de regresión logística multivariado con su respectivo OR (Odds Ratio) e intervalo de confianza (IC) al 95%. Se utilizó un algoritmo de selección de variables hacia atrás “Backward” considerando como variables candidatas aquellas que reportaron un p valor <0.20 en el univariado. En el modelo final se dejaron las variables estadísticamente significativas a un nivel de significancia del 0.05. Todos los análisis fueron realizados en Stata 17.0 (StataCorp, College Station, TX, USA).

2.6 Cuestiones éticas

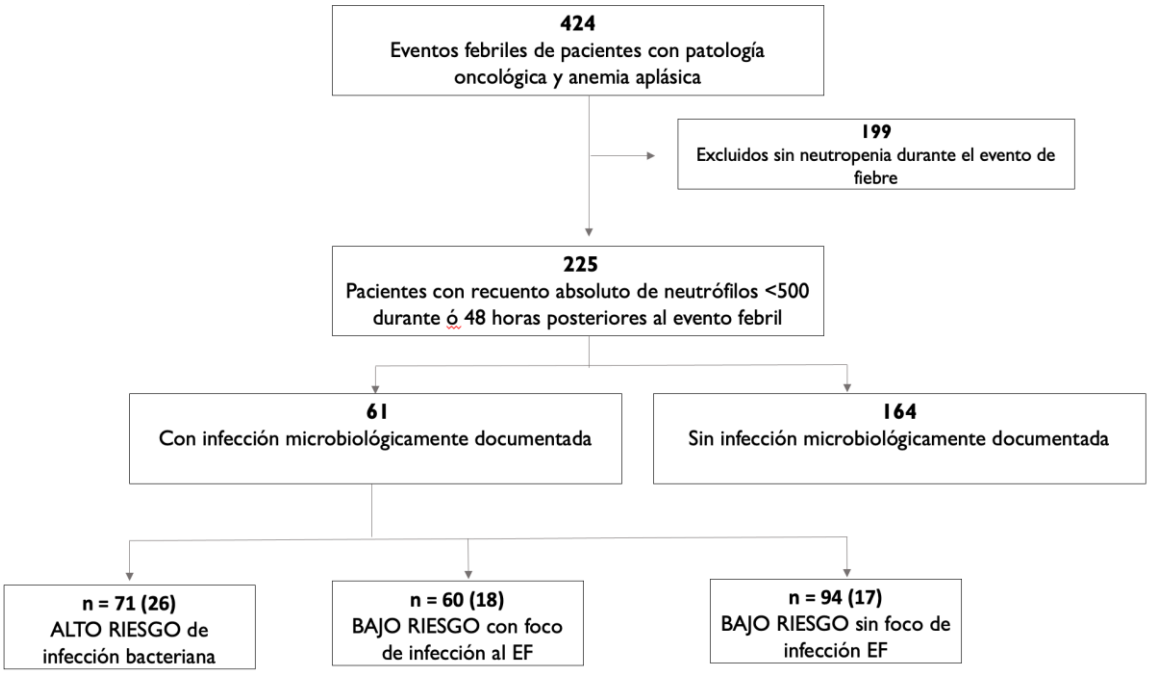
Investigación con riesgo mínimo, recolección de datos basados en historia clínica, no se realizó ninguna intervención a los individuos que participan en el estudio. Aprobación del comité de ética institucional del Hospital Universitario del Valle y de la Clínica Imbanaco Quirón Salud de acuerdo con la legislación nacional e internacional.

3. RESULTADOS

3.1 Caracterización General

Dentro del período de estudio, la consulta inicial se identificó 424 pacientes con cáncer y fiebre. De ellos un total de 225 (53%) con FN fueron incluidos en el análisis, estratificados por el modelo de predicción (Santolaya M.E., 2001) (Figura 1). Con una mediana de edad de 84 meses (RIQ: 51 a 145), el 51.1% (n=115) eran del sexo femenino. La patología más común fue la leucemia linfocítica aguda en 77.8% (n=175) de los casos, seguida por tumor sólido en 12.9% (n=29), linfomas 6.2% (n=14) y leucemia mieloide aguda en 3.1% (n=7).

Figura 1. Población de estudio.



EF: examen físico
*Alto/bajo riesgo de infección bacteriana invasiva por el modelo de predicción (Santolaya M.E., 2001):

Durante la estancia hospitalaria, se encontró evidencia de infección microbiológicamente comprobada en 61 casos, con una incidencia de 27.1% (95%IC: 21.7% a 33.3%). El 50.8% (n=31) de los aislamientos fueron realizados en sangre, el 14.7% (n=9) en orina, el 14.7% (n=9) desde un catéter venoso central, el 9.8% (n=6) en heces y el 9.8% (n=6) fueron extraídos desde otro tipo de muestras. La mitad de las infecciones fueron atribuidas a Gram negativos (n=31, 50.8%), se

detectaron el 67.7% (n:21/31) en hemocultivos que corresponden a ITS, seguido por urocultivos 29% (n:9/31), el 38,8% (n=12/31) corresponde a gérmenes resistente. *E. Coli*, y *Pseudomonas sp* fueron las bacterias aisladas más frecuentes, el 54.8% (n=17) y el 29% (n= 9) respectivamente. El 35,3 % (n=6) de los aislamientos de *E. Coli*, son productora BLEE y el 44.4% (n=4) de los aislamientos de *Pseudomonas sp* son productoras de carbapenamasas; *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp y Acinetobacter sp* fueron aislado en menor frecuencia (Figura 1a). Las bacterias Gram positivos fueron reportadas en el 49.2% (n=30) de los cultivos, se detectaron el 63% (n:19/30) en hemocultivos, seguido por detección en materia fecal 16.6%(n:5/30). Los estafilococos coagulasa negativo representan el 53.3% (n=16) de los aislamientos y el 87.5% son resistente a la meticilina, en menor frecuencia *S. aureus*, *Streptococcus sp*, *Clostidium difficile* que corresponde 6.6% (n=2), 13.3% (n=4) y 16.6% (n=5) respectivamente, en su mayoría se realizo la detección por pruebas moleculares multiplex por lo cual perfil de sensibilidad fue desconocido (Figura 1b). Los patógenos resistentes correspondieron al 44.2% de los aislamientos analizados.

Figura 2a. Perfiles de resistencia a los antimicrobianos en microorganismos Gram negativos.

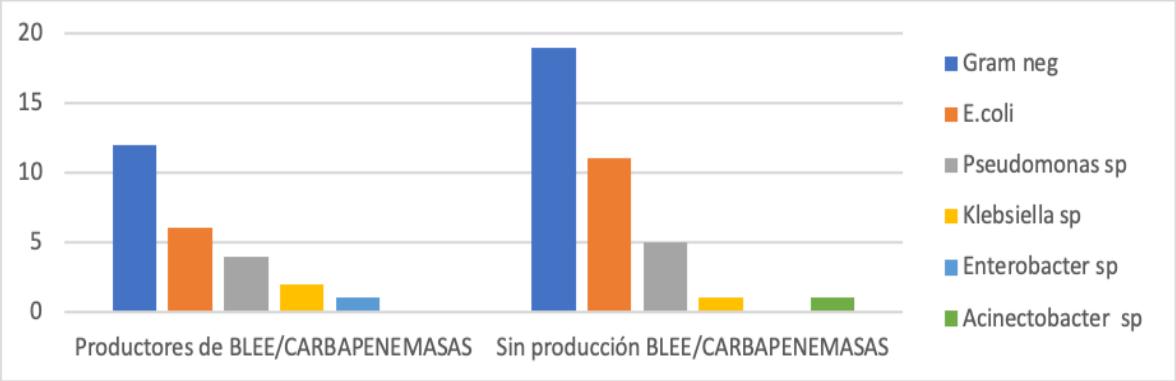
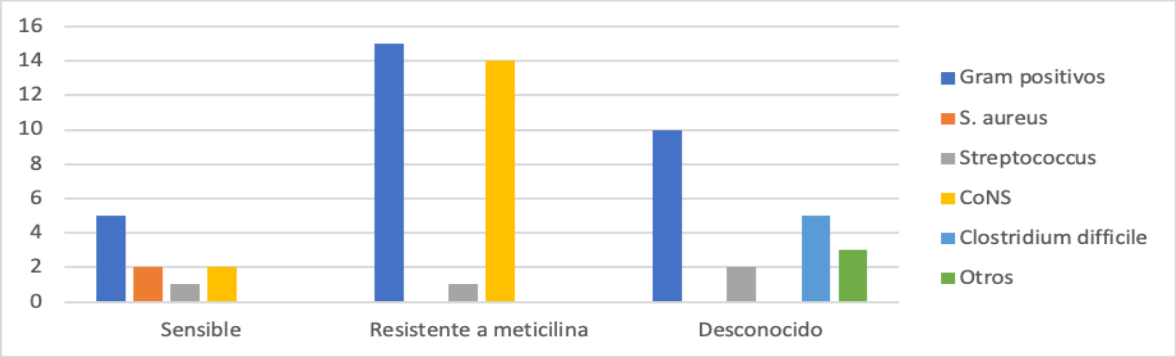


Figura 2b. Perfiles de resistencia a los antimicrobianos en microorganismos Gram positivos.



**Streptococcus sp resistente a penicilina*

3.2 Comparación de las características entre los casos con y sin infección documentada microbiológicamente

En el análisis univariado, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad, sexo, raza, procedencia y tipo de régimen de salud entre los casos con y sin infección microbiológicamente documentada ($p>0.05$), así como tampoco en el diagnóstico de malignidad (Tabla 1). Al momento del inicio de la fiebre durante la hospitalización, el 41.8% (n=94) fueron clasificados con bajo riesgo de infección sin foco, el 26.7% (n=60) con bajo riesgo con foco y el 31.6% (n=71) con alto riesgo. El 42.6% (n=26) de los casos con IMD habían sido categorizado con alto riesgo de infección al inicio del seguimiento en comparación de 27.4% (n=45) del grupo sin IMD ($p<0.05$). Los casos con infección documentada presentaron menores niveles de plaquetas, así como mayores niveles de proteína C reactiva en comparación de los casos sin infección. Se observó una tendencia a un menor RAN y mayor proporción de casos con evidencia de infección viral al examen físico (78.7% vs. 66.5%) en el grupo con infección documentada en comparación del grupo sin infección. No obstante, la proporción de casos con infección viral documentada no se diferenció entre los grupos (Tabla 1).

Tabla1. Comparación de las características sociodemográficas y clínicas entre los casos con y sin infección microbiológicamente documentada

Variables	Total N=225	Sin infección N=164	Con infección N=61	P valor
Edad, meses Mediana (RIQ)	84.0 (51.0 a 145.5)	84.0 (48.0 a 145.5)	96.0 (61.0 a 146.5)	0.541

Sexo n(%)				
Masculino	110 (48.9)	78 (47.6)	32 (52.5)	0.514
Femenino	115 (51.1)	86 (52.4)	29 (47.5)	
Raza n(%)				
No.	224	164	60	
Mestizo	171 (76.3)	122 (74.4)	49 (81.7)	
Afro	10 (4.5)	5 (3.0)	5 (8.3)	0.072
Indígena	40 (17.9)	34 (20.7)	6 (10.0)	
Otro	3 (1.3)	3 (1.8)	0 (0.0)	
Procedencia n(%)				
No.	215	155	60	
Urbana	168 (78.1)	121 (78.1)	47 (78.3)	0.966
Rural	47 (21.9)	34 (21.9)	13 (21.7)	
Régimen n(%)				
Subsidiado	145 (64.4)	106 (64.6)	39 (63.9)	
Contributivo	60 (26.7)	47 (28.7)	13 (21.3)	0.238
Vinculado	15 (6.7)	8 (4.9)	7 (11.5)	
Otros	5 (2.2)	3 (1.8)	2 (3.3)	
Diagnóstico de base n(%)	175 (77.8)	129 (78.7)	46 (75.4)	
Leucemia Linfoide	7 (3.1)	5 (3.0)	2 (3.3)	0.958
Leucemia mieloide	14 (6.2)	10 (6.1)	4 (6.6)	
Linfomas	29 (12.9)	20 (12.2)	9 (14.7)	
Tumores Sólidos				
Grupos de riesgo n (%)				
Bajo sin foco	94 (41.8)	77 (46.9)	17 (27.9)	
Bajo con foco	60 (26.7)	42 (25.6)	18 (29.5)	0.025
Alto	71 (31.6)	45 (27.4)	26 (42.6)	
Recuento absoluto de neutrófilos				
Mediana (RIQ)	100.0 (30.0 a 231.5)	115.5 (30.0 a 295.0)	70.0 (30.0 a 170.0)	0.064
Plaquetas x 10^3				
Mediana (RIQ)	100.0 (38.0 a 213.0)	119.5 (40.5 a 220)	63.0 (29.5 a 199.0)	0.042
Proteína C reactiva (mediana, RIQ)	30.6 (11.0 a 71.1)	27.3 (9.5 a 61.5)	46.4 (14.3 a 81.2)	0.031
Evidencia de infección viral al examen físico n(%)				
Si	68 (30.2)	109 (66.5)	48 (78.7)	0.076
No	157 (69.8)	55 (33.5)	13 (21.3)	
Infección viral documentada n(%)				
Si	39 (17.3)	8 (13.1)	31 (18.9)	0.308
No	186 (82.7)	53 (86.9)	133 (81.1)	
Etiología Viral n (%)				
Influenza	7 (17.9)	6 (19.3)	1 (12.5)	
Rhinovirus/enterovirus	18 (46.1)	15 (48.4)	3 (37.5)	
Metapneumovirus	1 (2.6)	1 (3.2)	0 (0.0)	
Parainfluenza	2 (5.1)	2 (6.5)	0 (0.0)	
VSR	5 (12.8)	4 (12.9)	1 (12.5)	-
SARS Cov2	1 (2.6)	1 (3.2)	0 (0.0)	
Norovirus	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (25.0)	
Adenovirus	1 (2.6)	1 (3.2)	0 (0.0)	
Citomegalovirus	1 (2.6)	1 (3.2)	0 (0.0)	
Coronarivus	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (12.5)	
Localización Infección Viral n(%)				
Nasofaríngeo	36 (92.3)	30 (96.8)	6 (75.0)	-
Materia Fecal	2 (5.1)	0 (0.0)	2 (25.0)	
Sangre	1 (2.6)	1 (3.2)	0 (0.0)	

No. Número de observaciones con datos completos; RIQ: rango intercuartílico, VSR: virus sincitial respiratorio, NA: No aplica

Por medio del modelo de regresión logística multivariado, se encontró que la clasificación del riesgo de infección y los niveles de plaquetas al inicio del episodio de fiebre fueron identificados como factores de riesgo independientes para IMD (Figura 2). El riesgo de infección comprobada en los casos clasificados con alto riesgo de infección fue de 2.10 (95%IC: 1.00 a 4.40) veces el riesgo de los casos clasificados con bajo riesgo de infección sin foco, de manera similar, se encontró una tendencia a un mayor riesgo de infección comprobada en los casos con bajo riesgo con foco en comparación con aquellos con bajo riesgo sin foco (OR: 2.01, 95%IC: 0.93 a 4.37). Casos con un conteo de plaquetas <100 x 10^3 al inicio de la fiebre tuvieron un mayor riesgo de infección microbiológicamente comprobada (OR: 2.20, 95%IC: 1.16 a 4.19) (Tabla 2).

Figura 3. Factores de riesgo independientes para infección microbiológicamente comprobada. IC: Intervalo de confianza.

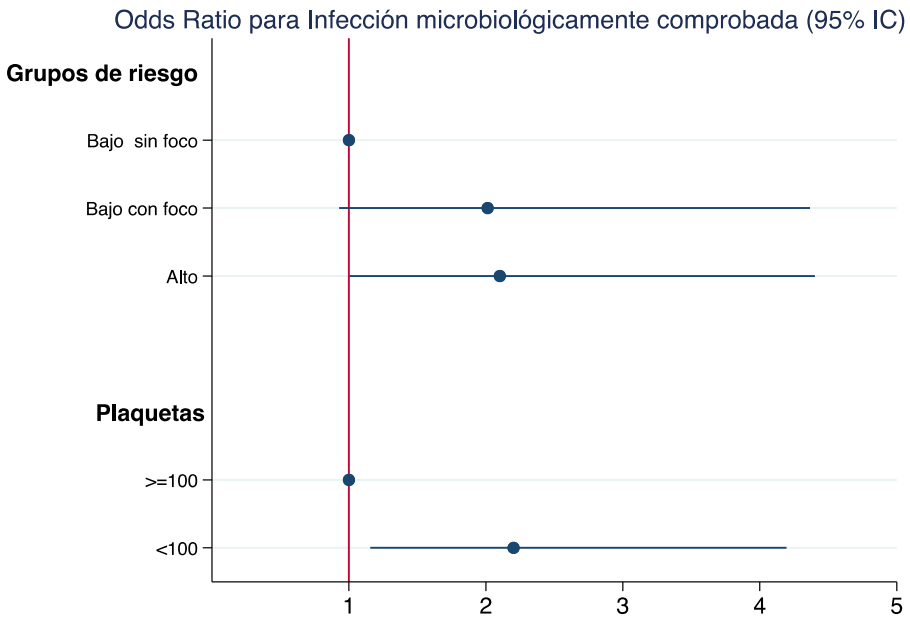


Tabla 2. Modelo de regresión logística multivariado

outcome	Coef.	St.Err.	t-value	p-value	[95% Conf	Interval]	Sig
Grupos Riesgo	1	.	.	.	.	.	
Bajo con foco	2.013	.795	1.77	.077	.928	4.366	*

Alto	2.102	.793	1.97	.049	1.004	4.401	**
Plaquetas	1	.	.	.	.	.	
<100	2.202	.724	2.40	.016	1.156	4.195	**
Constant	.153	.049	-5.84	0	.081	.287	***

**** p<.01, ** p<.05, * p<.1. Hosmer Lemeshow Chi2(4)=0.09, p value: 0.999*

3.3 Descripción del tratamiento y resultados clínicos

En relación al tratamiento antibiótico recibido, se encontró que aproximadamente el 40% de los casos requerían del uso de antimicrobianos de amplio espectro, sin diferencias entre los grupos. El antibiótico indicado más frecuente fue cefepime (52.9%, n=119), seguido por piparacilina/tazobactan (35.1%, n=79). El uso de meropenem fue mayor en el grupo de IMD (18.0% vs 4.3%). El uso de antibiótico fue más prolongado en el grupo con infección documentada con una mediana de 10 días en comparación de 7 días del grupo sin infección documentada (p valor<0.05). La indicación de tratamiento antifúngico y la continuidad de antibiótico de amplio espectro posterior a las 72 horas de un cultivo negativo fue igual entre ambos grupos, con una proporción de 10.7% (n=24) y 16.9% (n=38), respectivamente. La decisión de escalonar a una segunda línea de tratamiento y el cubrimiento para Gram positivos fue mayor entre los casos con infección microbiológicamente documentada (Tabla 3).

Tabla 3. Descripción del tratamiento recibido entre los casos sin y con infección microbiológicamente documentada

	Total n=225	Sin infección N=164	Con infección N=61	P valor
Necesidad de antimicrobiano de amplio espectro n(%)				
Si	89 (39.6)	97 (59.1)	39 (63.9)	0.514
No	136 (60.4)	67 (40.8)	22 (36.1)	
Antibiótico amplio espectro n(%)				
No Antibiótico				
Cefepime	4 (1.8)	3 (1.8)	1 (1.6)	
Piparacilina/tazobactan	119 (52.9)	86 (52.4)	33 (54.1)	0.003
Amikacina	79 (35.1)	65 (39.6)	14 (22.9)	
Meropenem	3 (1.3)	1 (0.6)	2 (3.3)	
Ceftriaxona	18 (8.0)	7 (4.3)	11 (18.0)	
	2 (0.9)	2 (1.2)	0 (0.0)	
Tratamiento antifúngico n(%)				
Si	24 (10.7)	144 (87.8)	57 (93.4)	0.223

No	201 (89.3)	20 (12.2)	4 (6.6)	
Dias antibiótico total Mediana (RIC)	7 (5 a 10)	7 (5 a 8)	10 (7 a 13)	<0.001
Continuidad de amplio espectro a las 72 horas con hemocultivo negativo n(%) Si No	38 (16.9) 187 (83.1)	25 (15.2) 139 (84.8)	13 (21.3) 48 (78.7)	0.280
Se escalonó a 2ª línea n(%) Si No	63 (28.0) 162 (72.0)	129 (78.7) 35 (21.3)	33 (54.1) 28 (45.9)	<0.001
Recibió cubrimiento para Gram positivos n(%) Si No	132 (58.7) 93 (41.3)	86 (52.4) 78 (47.6)	46 (75.4) 15 (24.6)	0.002

RIC: rango intercuartílico

La proporción de reinició de antibiótico y de ingreso a la unidad de cuidado intensivo fue mayor en los casos con infección biológicamente documentada (Tabla 4). La presencia de IMD incrementó la oportunidad de reinició de antibiótico en 3.39 veces (OR: 3.39, 95%IC: 1.50 a 7.64) en comparación con aquellos sin infección documentada. De manera similar, el riesgo de ingreso a UCI de los casos con infección microbiológicamente fue 4.29 veces el riesgo de aquellos sin infección (OR: 4.29, 95%IC: 1.63 a 11.26). La mortalidad fue mayor entre los casos con IMD con un 4.9% en comparación de 0.6% del grupo sin infección.

Tabla 4. Desenlaces clínicos entre los casos sin y con infección microbiológicamente documentada

	Total n=225	Sin infección N=164	Con infección N=61	P valor
Reinicio de antibiótico n(%) No. Si No	221 28 (12.7) 193 (87.3)	163 14 (8.6) 149 (91.4)	58 14 (24.1) 44 (75.9)	0.002
Ingreso a UCI n(%) Si No	19 (8.4) 206 (91.6)	8 (4.9) 156 (95.1)	11 (18.0) 50 (82.0)	0.002
Muerte n(%) Si No	4 (1.8) 221 (98.2)	1 (0.6) 163 (99.4)	3 (4.9) 58 (95.1)	0.062

4. DISCUSIÓN

Debido a que la reacción inflamatoria del niño con FN es escasa o está ausente, es un reto la identificación de un foco infeccioso, definido como infección documentada (12). En este estudio, mas del 70% de los episodios de FN no se detectó una infección documentada, resultado similar que describió (Bakhshi, 2008) en el estudio multicéntrico prospectivo realizado en pacientes con FN que recibieron quimioterapia se documentó que el (78%), no se detectó IMD (13). Aunque el concepto de que las infecciones pueden observarse solo en una minoría de pacientes pediátricos con cáncer y FN ha sido cuestionado por estudios que se basan en la identificación sistemática de infecciones virales por métodos moleculares.

De los 225 episodios de FN solo el 27.1% de los episodios de FN se aisló un agente microbiológico bacteriano responsable del cuadro clínico. A diferencia de estudios publicados por (Torres J.P., 2012) que informaron IMD en el 67 % y el 60 % de los episodios de FN, y las infecciones por virus respiratorios se detectaron mediante métodos moleculares en el 57 % y el 46 % de los episodios de FN, respectivamente (14). A pesar del uso de pruebas moleculares virales mulitiplex (FilmArray®) en nuestro estudio, las infecciones virales solo se documentaron en el (n: 39, 17.3%) de todos los episodios de FN. Sin embargo, dichas pruebas solo se realizaron en pacientes que presentaban datos sugestivos de infección viral al examen físico (signos y síntomas de infección de las vías respiratorias superiores o gastrointestinales). La diferencia en la frecuencia de IMD se explica por los diferentes procedimientos de diagnóstico, sería interesante poder realizar pruebas de identificación viral a todos los pacientes con FN y alcanzar un mayor rescate microbiológico, sin embargo, dichas pruebas no están disponibles en todas las instituciones que atienden a esta población de pacientes.

El 53,7% de los episodios de FN no presentaban foco infeccioso identificable al examen físico de ingreso, similar a la tasa descrita en otros estudios realizado por Alam MM. et al (15). La ausencia de signos y síntomas clínicos al ingreso podría indicar una infección leve y, presumiblemente, una inflamación viral o no infecciosa (16). La detección de cualquier infección documentada frente a ninguna IMD, se asoció claramente con un curso clínico más grave, el uso de antibiótico fue más prolongado en este grupo con una mediana de 10 días en comparación de 7 días del grupo sin

infección documentada (p valor<0.001) y una mayor necesidad de cuidados intensivos en un (18 %) *P* < 0,002 y una terapia antimicrobiana mas intensiva con un requerimiento de ATB de segunda línea en un 24.1%, *P*<0,001 en comparación con los episodios de FN sin IMD (10). La presencia de IMD incrementó la oportunidad de reinició de antibiótico en 3.39 veces (OR: 3.39, 95%IC: 1.50 a 7.64) en comparación con aquellos sin IMD. De manera similar, el riesgo de ingreso a UCI de los casos con IMD fue 4.29 veces el riesgo de aquellos sin infección (OR: 4.29, 95%IC: 1.63 a 11.26)

La leucemia linfocítica aguda (LLA) fue el tipo de cáncer diagnosticado con mayor frecuencia (77.8%) en nuestra cohorte, teniendo en cuenta que las neoplasias hematológicas requieren de una terapia mieloablativa más intensiva, lo que resulta en una interrupción de la función inmunológica que predispone a presentar mas episodios de FN (17). De manera similar, un estudio de México de pacientes con FN informó que las leucemias agudas fueron la mayoría de los tipos (65,2 %) del diagnóstico de cáncer, seguidas de los linfomas (14,1 %) y los tumores sólidos en pediatría (18). Un gran estudio multicentrico demostró que la neutropenia se asoció con ITS en pacientes afectados por leucemia aguda en el 84 % de los casos, en comparación con el 47 % de los pacientes con tumor sólido (19).

Las infecciones reportadas fueron atribuidas un (50.8%) a Gram negativos y el (49.1%) a Gram positivos similares entre estos patógenos.. Un estudio realizado en Brasil un país en desarrollo similar a Colombia mostro el mismo comportamiento (20) a diferencia de los países desarrollados donde las bacterias Gram positivas son más frecuentes que las Gram negativa. En la década de 1980, la bacteriemia causada por cocos Gram positivos aumentó con el uso de catéteres de vía central, la introducción de la profilaxis con fluoroquinolonas y el uso de quimioterapia intensiva, causando mucositis grave (21). Sin embargo, la bacteriemia por BGN volvió a aumentar en los años siguientes probablemente en correlación con el aumento de BGN resistentes a fluoroquinolonas como resultado de la profilaxis (22, 23). Nuestros hallazgos pueden ser justificado por el menor uso de catéteres de larga duración, en comparación con los países desarrollados.

Los factores riesgo para desarrollar IMD en el análisis univariado incluyeron: diagnostico de base, grupo de riesgo, recaída de leucemia, intervalo de quimioterapia ≤7 días, RAN, PCR, evidencia de infección viral al examen físico, infección viral documentada y plaquetas <100 x 10^3 al ingreso. Entre ellos los factores de riesgo identificado de forma independiente con el desenlace de infección documentada en el análisis multivariado fueron recuento plaquetas <100 x 10^3 al el cual aumenta el riesgo de infección documentada en 2,32 veces. Esta variable es un factor de riesgo indirecto, ya que indica mielosupresión y posiblemente una neutropenia más profunda con mayor propensión a complicaciones infecciosas (6, 24). Al igual ser clasificado como alto riesgo por el modelo de predicción de Santolaya (25), se identifico como factor de riesgo independiente de desarrollar IMD; lo cual usar este modelo de predicción nos permite estratificar de manera confiable los pacientes en bajo y alto riesgo; por lo tanto la aplicación de estos criterios puede ser usada para un mejor direccionamiento del enfoque terapéutico incluyendo: el uso racional de antibióticos y un alta temprana o un seguimiento ambulatorio para el paciente de bajo riesgo.

Uno de los factores predictivos más fuertes y se asocia con un mayor riesgo de infección bacteriana invasiva en niños con cáncer y FN son los valores de PCR. Aunque la PCR > 90 mg/L al inicio del episodio ha mostrado un mayor riesgo, en nuestra cohorte se encontró que los valores de PCR en el grupo de IMD presentaron una mediana de 46.4 (14.3 a 81.2) mayor con respecto al grupo sin IMD con una mediana de 27.3 (9.5 a 61.5) con (p valor <0.05); pero en el análisis multivariado no se identifico como un factor de riesgo independiente para IMD.

Rondinelli et al. observaron que el RAN inferior a 500 células/mm^3 representaba un factor de riesgo de complicaciones graves en pacientes con FN (26). Todos los episodios que ingresaron en esta cohorte presentaban RAN menor 500 células/mm^3 y se observó una tendencia a un menor recuento en el grupo de IMD comparado con el grupo sin IMD (p valor: 0,064) no estadísticamente significativo. Kara et al. mostró que el RAN <100/mm^3 se asociaron con mayor episodios de bacteriemia (27). En nuestro análisis no se encontró ninguna asociación entre el recuento de

neutrófilos al ingreso y presentar IMD en estos niños al igual que los datos reportados por Regazzoni et al. no encontró ninguna asociación entre el RAN al ingreso y sepsis (28).

Los niños admitidos dentro de los 7 días posteriores a la última quimioterapia no presentaron un riesgo mayor para desarrollar IMD comparados con los que fueron admitidos con mas de 7 días de quimioterapia (p valor 0.678), a diferencia de lo reportado en algunos estudios que el tiempo desde la última quimioterapia ≤7 días aumentaron el riesgo de ITS en niños neutropénicos febriles (26,30)

El requerimiento del uso de un antimicrobiano de amplio espectro (cefepime, piperecilina tazobactan, meropenem) fue mayor en el grupo de alto riesgo y bajo riesgo con foco en comparación del grupo de bajo riesgo sin foco, en este ultimo grupo sólo se encontró indicación para este tipo de tratamiento en dos casos ($p<0.05$). Esta información nos confirma que el uso de ATB de AE en pacientes con FN de bajo riesgo sin infección bacteriana aparente es injustificado. Hospitales que atiendan niños con cáncer y utilicen AE de manera empírica en FN de bajo riesgo sin infección bacteriana aparente podrían modificar sus protocolos de manejo antibiótico.

Finalmente, la mortalidad relacionada con la infección del 1,8 % observada en este estudio se encuentra en el extremo inferior de las tasas notificadas anteriormente, que van del 0,5 al 6,6 % en estudios pediátricos FN (3, 31) y del 1 % al 25 % en episodios de adultos (32). La mortalidad fue mayor entre los casos con infección microbiológicamente documentada con un 4.9% en comparación de 0.6% del grupo sin infección documentada. La tasa de complicaciones clínicas como el ingreso a UCI (8.4%) y reinicio de ATB de AE (12.7%) también son baja comparada con la reportada (32%) en los estudios por Rondinelli et al. (33). Esto puede estar relacionado con una mayor vigilancia de la fiebre y una terapia antibiótica parenteral agresiva cuando se documenta fiebre en presencia de neutropenia en nuestra población de estudio.

5. CONCLUSIONES:

La identificación de los factores de riesgo para infecciones documentadas se ha convertido en una parte integral del manejo de la FN, ya que identifica a los pacientes elegibles para los tratamientos empíricos, lo que resulta disminuir el uso de AE, una mejor calidad de vida y costos reducidos.

La detección de cualquier IMD frente a ningún IMD se asoció claramente con un curso clínico más grave, se asoció con mayor días de hospitalización, mayor necesidad de cuidados intensivos y una terapia antimicrobiana intensiva en comparación con los episodios de FN sin IMD.

Los niños con FN que son estratificados como alto riesgo por el modelo de predicción de Santolaya y presentar recuento de plaquetas $<100 \times 10^3$ deben considerarse como 'alto riesgo' para presentar una IMD, podrían ser de utilidad para direccionamiento del enfoque terapéutico del paciente; todavía faltan puntuaciones y algoritmos predictivos validados los cuales se necesitan con urgencia.

DECLARACIÓN SOBRE CONFLICTO DE INTERÉS

La investigación fue realizada con recursos propios. Los autores declaran que no existe conflicto de interés de tipo económico ni otros, con la Institución Prestadora de Salud donde se realizó el estudio.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Primer autor: diseño del estudio, gestión financiación, trabajo de campo, escritura, revisión y aprobación.

Segundo autor: escritura, revisión y aprobación.

Tercer autor: diseño del estudio, escritura y revisión

Bibliografía

1. Lehrnbecher T, R. P. (20 de jun de 2017). Guideline for the Management of fever and neutropenia in children with cancer hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin oncol, 35*(18), 2082-2094.

2. Paganini, H. S. (2011). Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Revista chilena de infectología, 28*((Supl. 1)), 10-38.
3. E Macher, F. D. (2010). Predicting the risk of severe bacterial infection in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer, 55*, 662-667.
4. RA Ammann, A. H. (2003). Identification of children presenting with fever in chemotherapy-induced neutropenia at low risk for severe bacterial infection. *Med Pediatr Oncol, 41*, 436-443.
5. RA Ammann, N. B. (2010). Predicting adverse events in children with fever and chemotherapy-induced neutropenia: the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. *J Clin Oncol, 28*(12), 2008-2014.
6. P Agyeman, C. A. (2011). Predicting bacteremia in children with cancer and fever in chemotherapy-induced neutropenia results of the prospective multicenter SPOG 2003 FN study. . *Pediatr Infect Dis J, 30*, 114-119.
7. Garzon JR, C. M. (Dec de 2011). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents: on account of febrile neutropenic patients. *Rev Chilena Infectol, 28*(6), 537-545.
8. Ernesto Rueda, M. L. (2010). La neutropenia severa febril en niños con cáncer. Estudio descriptivo en el Hospital Universitario de Santander. *Salud UIS, 42*, 103-111.
9. Diana Vanessa Suárez Ayalaa, M. d. (2016). Caracterización clínica y de laboratorio de pacientes con neutropenia febril en un hospital pediátrico en Pasto-Colombia. *Pediatria, 49*(2), 48-53.
10. Rincon, C. (2013). Caracterización de episodios de neutropenia febril en niños con cáncer en la Fundación Hospital de la Misericordia. *Uni Nacional.*, 1-71.
11. CLSI. (2019). *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 29th.* Obtenido de CLSI Supplement m100 : https://clsi.org/media/2663/m100ed29_sample.pdf.
12. G Tezcan, A. K. (2006). Episodes of fever and neutropenia in children with cancer in a tertiary care medical center in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol, 23*(3), 217-229.
13. Agyeman P, K. U. (2014). A prospective multicenter study of microbiologically defined infections in pediatric cancer patients with fever and neutropenia: Swiss Pediatric Oncology Group 2003 fever and neutropenia study. *Pediatr Infect Dis J, 33*(9), 219-2225.
14. Torres J.P., L. Y. (2012). Frequency and clinical outcome of respiratory viral infections and mixed viral-bacterial infections in children with cancer, fever and neutropenia. *pediatr Infect Dis J, 31*, 889-893.
15. Hakim H, F. P. (2009). Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol, 31*(9), 623-629.
16. Bakhshi, S. P. (2008). Infections in childhood acute lymphoblastic leukemia: An Analysis of 222 Febrile Neutropenic Episodes. *Pediatric Hematology and Oncology, 25*(5), 385–392.
17. Viscoli C., C. E. (1999). Bloodstream infections in children with cancer: A multicentre surveillance study of the Italian Association of Paediatric Haematology and Oncology. Supportive Therapy Group-infectious Diseases Section. *Eur. J. Cancer, 35*, 770-774.
18. Alam, M. (2016). Composite adverse event outcome in pediatric cancer patients with prolonged febrile neutropenia. *J Microbiol Infect Dis, 6*(2), 69–73.

19. Girmenia C., B. A. (2017). Incidence, Risk Factors and Outcome of Pre-engraftment Gram-Negative Bacteremia after Allogeneic and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: An Italian Prospective Multicenter Survey. *Clin. Infect. Dis, 65*, 1884-1896.
20. M.A.F, Lima et al. (2021). Bloodstream infection in pediatric patients with febrile neutropenia induced by chemotherapy. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy, xxx*(xx), 1-6
21. Blennow O., L. P. (2016). The challenge of antibiotic resistance in hematology patients. *Br. J. Haematol., 172*, 497-511.
22. Phillips R.S., S. L.-b. (2016). Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: Global individual participant data multivariable meta-analysis. *Br. J Cancer., 114*, 623-630.
23. Montassier E., B. E. (2013). Recent changes in bacteremia in patients with cancer: A systematic review of epidemiology and antibiotic resistance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 32*, 841-850.
24. Badiei Z., K. M. (2011). Risk factors associated with lifethreatening infections in children with febrile neutropenia: A data mining approach. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*(33), 9-12.
25. Santolaya M.E., A. A. (2001). Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J. Clin. Oncol, 19*, 3415-3421.
26. Rondinelli P.I., R. K. (2006). A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J. Pediatr. Hematol. Oncol., 28*, 665–670.
27. Kara S.S., T. H. (2019). Risk factors for bacteremia in children with febrile neutropenia. *Turk. J. Med. Sci., 49*, 1198–1205.
28. Regazzoni C.J., K. M. (2003). Neutropenia and the development of the systemic inflammatory response syndrome. *Intensiv. Care Med., 29*, 35–138.
29. Avabratha K.S., R. A. (2009). Significance of C-reactive protein during febrile neutropenia in pediatric malignancies. *Indian Pediatr., 46*, 797–799.
30. Bothra M., S. R. (2013). Indian J. Pediatr. *Evaluation of predictors of adverse outcome in febrile neutropenic episodes in pediatric oncology patients., 80*, 297–302.
31. Santolaya ME, A. A. (Sep de 2007). Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenic episode. *Pediatr Infect Dis J., 26*(9), 794–798.
32. Velasco E, B. R. (Jun de 2004). Bloodstream infection surveillance in a cancer centre: a prospective look at clinical microbiology aspects. *Clin Microbiol Infect., 10*(6), 542–549.
33. Rondinelli PI, R. K. (Oct de 2006). A proposed score for predicting severe infection complications in children with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol., 28*(10), 665–670.