

Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021

Management of episodes of febrile neutropenia in children with cancer. Consensus of the Latin American Society of Pediatric Infectious Diseases 2021

María E. Santolaya¹, Verónica Contardo², Juan P. Torres¹, Eduardo López-Medina³, María T. Rosanova⁴, Ana M. Álvarez⁵, Valentina Gutiérrez⁶, Ximena Claverie⁶, Marcela Rabello¹, Marcela Zubieta⁷, Martha I. Álvarez-Olmos⁸, Germán Camacho⁹, Pahola Perez¹⁰, Cristina Mariño¹¹, Carlos Garces¹², Wilfrido Coronell¹³, Pío López³, Sandra Gómez⁴, Carolina Epelbaum⁴, Gustavo Ezcurra¹⁴, Aurelia Fallo¹⁵, Martha Avilés-Robles¹⁶, Tanya Díaz-Cadena¹⁷, María Elena Martínez-Bustamante¹⁸ y Enid Alejandra Nava-Ruiz¹⁹, en representación del grupo Latinoamericano de Neutropenia febril

¹Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Hospital de Niños Dr. Roberto del Río, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Centro de Estudios en Infectología Pediátrica, Universidad del Valle, Clínica Imbanaco Grupo QuirónSalud Cali, Colombia.

⁴Hospital Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

⁵Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

⁶Hospital Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile.

⁷Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

⁸Fundación Cardioinfantil, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia.

⁹Fundación Hospital de la Misericordia, Universidad Nacional. Bogotá, Colombia.

¹⁰Fundación Valle del Lili. Universidad ICESI. Cali, Colombia.

¹¹Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

¹²Clínica Cardio VID, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

¹³Universidad de Cartagena. Cartagena de Indias, Colombia.

¹⁴Hospital de Niños Dr. Orlando Alasia. Santa Fe, Argentina.

¹⁵Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina.

¹⁶Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México, México.

¹⁷Hospital Infantil Teletón de Oncología. Querétaro, México.

¹⁸Centro Médico Nacional 20 de noviembre. Ciudad de México, México.

¹⁹Hospital de Especialidades Pediátricas. Chiapas, México.

Recibido: 9 octubre 2021

Resumen

El Comité de Infecciones en el Niño Inmunocomprometido de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, entrega este documento de Consenso, llamado “*Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021*”. El documento contiene recomendaciones sobre aspectos de prevención, predicción, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los episodios de fiebre y neutropenia, incluyendo recomendaciones específicas sobre: *Análisis de ingreso*;

Abstract

The Committee for Infections in Immunocompromised Children of Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica, presents this Consensus document, titled “*Management of episodes of febrile neutropenia in children with cancer. Consensus of the Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021*”. The document includes recommendations on prevention, prediction, diagnosis, treatment and prognosis of episodes of fever and neutropenia, including specific recommendations on: *Analysis at admission; evaluation, adjustments*

Correspondencia a:

María Elena Santolaya de Pablo
msantola@uchile.cl

evaluación, ajustes y duración de terapias antimicrobianas; diagnóstico y manejo de infección fúngica invasora; análisis de los principales focos clínicos de infección; condiciones ambientales necesarias para hospitales que atienden niños con cáncer y quimioprofilaxis. Se ha puesto especial énfasis en entregar las mejores recomendaciones para optimizar el manejo de los episodios de fiebre y neutropenia en niños con cáncer, buscando la equidad y la excelencia a través de todos los centros que atienden estos pacientes en América Latina.

Palabras clave: cáncer, neutropenia febril, niños, recomendaciones.

and duration of antimicrobial therapies; diagnosis and management of invasive fungal infection; analysis of the main clinical source of infections; environmental conditions necessary for hospitals caring for children with cancer and chemoprophylaxis. Special emphasis has been placed on providing the best recommendations to optimize the management of episodes of fever and neutropenia in children with cancer, with equity and excellence through all the centers that treat these patients in Latin America.

Keywords: cancer, febrile neutropenia, children, recommendations.

Prólogo

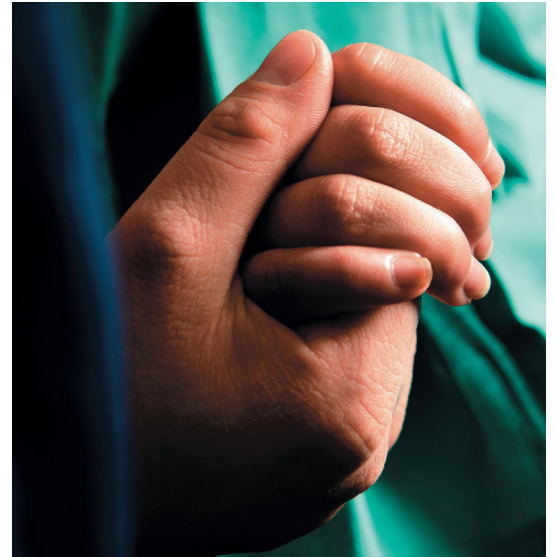
El cáncer es la segunda causa de muerte en niños mayores de 5 años en el mundo. La incidencia de cáncer infantil en América Latina es del orden de 12 casos/100.000 niños bajo 15 años de edad. La sobrevida global a cinco años muestra importantes diferencias en nuestro continente, lo que depende en gran medida de factores como el acceso oportuno al diagnóstico, la posibilidad de realizar tratamientos estandarizados y el buen manejo de las complicaciones.

Una de las principales complicaciones asociadas al cáncer es el compromiso del sistema inmune, a causa de la propia enfermedad oncológica y de su tratamiento (quimioterapia, radioterapia, cirugía), lo que hace proclive a los pacientes a contraer distintas enfermedades infecciosas con elevada morbilidad. La situación clínica más frecuente y relevante desde el punto de vista infectológico es la “neutropenia febril (NF)”, cuya ocurrencia impacta negativamente el pronóstico de la enfermedad oncológica de base, retrasando los protocolos de quimioterapia y aumentando la letalidad de los pacientes. El número promedio de episodios de NF que presenta un niño con cáncer durante su tratamiento con quimioterapia es de 6 a 8; requiriendo en cada episodio hospitalización, tratamientos antimicrobianos, exámenes de laboratorio, imágenes y eventualmente ingreso a unidades de paciente crítico.

En este contexto, es fundamental contar con un manejo precoz, racional y personalizado de los episodios de NF en niños con cáncer, apuntando a tres aspectos fundamentales: una adecuada estratificación de riesgo de infección bacteriana y fúngica invasora, una buena toma de decisiones durante todo el episodio de NF para obtener el mejor resultado clínico posible y una optimización del uso de los recursos de los sistemas de salud. Contar con guías de manejo de los episodios de NF aportará al buen cuidado del creciente número de niños con cáncer en América Latina, disminuyendo su morbi mortalidad asociada.

El Comité de Infecciones en el Niño Inmunocomprometido de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) publicó en el año 2011 el Consenso “Diagnóstico y tratamiento de la Neutropenia Febril en Niños con Cáncer”. Diez años más tarde estamos actualizando este consenso, presentando una nueva revisión exhaustiva de la evidencia y de la experiencia de cada país en el manejo de estos niños. Este nuevo trabajo, llamado “Manejo de los episodios de neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2021”, tiene el objetivo de entregar las mejores recomendaciones para optimizar la atención de los niños con cáncer, neutropenia y fiebre en nuestra región.

María Elena Santolaya de Pablo





Abreviaturas

AR:	alto riesgo
BDG:	beta-D-glucano
BR:	bajo riesgo
BRC:	bacteriemia relacionada a catéter
CIM:	concentración inhibitoria mínima
CMV:	citomegalovirus
CVC:	catéter venoso central
E:	especificidad
ECIL 4:	The 4th European Conference on Infections in Leukemia
ECIL 8:	The 8th European Conference on Infections in Leukemia
EIA:	ensayo inmunoanálisis
EICH:	enfermedad injerto contra hospedero
EORTC:	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ETT:	ecocardiografía transtorácica
FNT:	factor de necrosis tumoral
GM:	galactomanano
HC:	hemocultivo
HEPA:	(filtro) <i>High Efficiency Particle Arresting</i>
IAAS:	infecciones asociadas a la atención en salud
IBI:	infección bacteriana invasora
IDSA:	Infectious Diseases Society of America
IFI:	infección fúngica invasora
IGIV:	inmunoglobulina intravenosa
IL-1:	interleuquina 1
IL-6:	interleuquina 6
IL-8:	interleuquina 8
ITS-AC:	infección del torrente sanguíneo asociada a catéter
IV:	intravenoso
LBA:	lavado broncoalveolar

LCR:	líquido cefalorraquídeo
LLA:	leucemia linfoblástica aguda
LMA:	leucemia mieloide aguda
MSG:	<i>Mycosis Study Group</i>
NICE:	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NF:	neutropenia febril
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PCR:	proteína C reactiva
PCT:	procalcitonina
PEEP:	presión positiva al final de la espiración
PICNICC:	<i>Predicting Infectious ComplicationNs In Children with Cancer</i>
QT:	quimioterapia
RAM:	recuento absoluto de monocitos
RAN:	recuento absoluto de neutrófilos
RM:	resonancia magnética
RPC:	reacción de polimerasa en cadena
S:	sensibilidad
SARM:	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
SLIPE:	Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica
SNC:	sistema nervioso central
TAC:	tomografía axial computada
TPH:	trasplante de precursores hematopoyéticos
UCI:	unidad de cuidado intensivo
ufc:	unidad formadora de colonias
VEB:	virus de Epstein Barr
VPN:	valor predictor negativo
VPP:	valor predictor positivo
VHH 6:	virus herpes humano 6
VHS:	virus herpes simplex
VRS:	virus respiratorio sincicial
VVZ:	virus varicela zoster

Introducción y Metodología

Los pacientes con cáncer presentan un compromiso del sistema inmune que puede variar en tipo y gravedad, ya sea por su enfermedad de base o por los tratamientos que reciben. La neutropenia febril (NF) es una complicación frecuente y una emergencia infectológica, con una significativa morbilidad. Los abordajes de prevención, diagnóstico y terapia constituyen un desafío para todo el personal de salud que trata a diario a esta población de pacientes en permanente aumento a nivel mundial.

Para la elaboración de este consenso se invitó a participar a los países miembros de SLIPE y se constituyó un grupo formado por 26 médicos infectólogos pediatras y oncólogos pediatras de distintos países de América Latina. Se definió la población de análisis como los niños con cáncer y episodios de NF. Luego se definieron preguntas específicas para esa población, dividiéndose los autores en seis grupos de trabajo, que abordaron los siguientes temas:

- Análisis de ingreso y primeras 48 h de manejo.
- Evaluación luego de 48-72 h de terapia antimicrobiana. Ajustes y duración de tratamiento.
- Diagnóstico y manejo de infección fúngica invasora.
- Análisis de los principales focos clínicos de infección.
- Condiciones ambientales necesarias para hospitales que atienden niños con cáncer.
- Quimioprofilaxis en niños con cáncer.

Se realizó una búsqueda amplia de la literatura médica sobre la epidemiología, prevención, diagnóstico, manejo y pronóstico de los episodios de NF en niños con cáncer, con énfasis en la búsqueda de información generada en cada uno de los países de Latinoamérica. Se seleccionaron principalmente estudios clínicos randomizados, guías clínicas y revisiones sistemáticas. Si no se encontraron estudios con esta metodología se evaluaron estudios observacionales y otros con menor grado de evidencia.

Se utilizó como base de trabajo el Consenso Latinoamericano del año 2011 y se identificó la evidencia disponible desde la fecha de dicha publicación. Para el análisis de la bibliografía y el nivel de las recomendaciones se utilizó el sistema GRADE, clasificando la fuerza de cada recomendación en fuerte o débil y la calidad de la evidencia en alta, media o baja.

Cada grupo entregó su trabajo que fue revisado sucesivamente en forma cruzada por grupos distintos hasta llegar a acuerdos. Luego hubo una reunión de análisis presencial, en el contexto del Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica de SLIPE 2019 (Cartagena de Indias, agosto 2019). Una vez consensuadas las recomendaciones se procedió a la redacción global del documento. Se hizo un trabajo minucioso de cada recomendación por un grupo de cuatro autores (MES, VC, JPT y ELM) y posteriormente se sometió el documento al análisis de todo el grupo.

Definiciones

Neutropenia: Recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\leq 500/\text{mm}^3$ o $\leq 1.000/\text{mm}^3$ si se predice una caída a una cifra $\leq 500/\text{mm}^3$ en las 24 o 48 h siguientes.

Fiebre: Registro único de temperatura axilar $\geq 38,5^\circ\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38^\circ\text{C}$ con una separación entre ambas determinaciones de al menos una hora.

Neutropenia febril de alto riesgo -NFAR-: Episodio de NF que cumple uno de las siguientes condiciones: diagnóstico de leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica en recaída, hipotensión arterial o determinación de proteína C reactiva (PCR) cuantitativa $\geq 90 \text{ mg/L}$; o los siguientes dos criterios en conjunto: número de días desde el último ciclo de quimioterapia ≤ 7 , recuento de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$.

Neutropenia febril de bajo riesgo -NFBR-: Episodio de NF que no cumple las condiciones/criterios anteriores.

Neutropenia febril persistente: Permanencia de RAN $< 500/\text{mm}^3$ y fiebre $\geq 96 \text{ h}$.

Neutropenia profunda: RAN $< 100/\text{mm}^3$.

Neutropenia prolongada: RAN $< 500/\text{mm}^3$ durante más de 10 días.

NFAR de evolución favorable a las 72 h: Estabilidad clínica y hemodinámica, temperatura $< 38^\circ\text{C}$, curva de PCR en descenso al menos de 30% por día y ausencia de nuevos focos clínicos.

NFBR de evolución favorable a las 48 h: Estabilidad clínica y hemodinámica, temperatura $< 38^\circ\text{C}$, curva de PCR en descenso al menos de 30% por día y ausencia de nuevos focos clínicos.

Sepsis: Disfunción orgánica que amenaza la vida, resultante de una respuesta disregulada del hospedero a una infección.

Síndrome de distrés respiratorio agudo: Hipoxemia con $\text{pO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, asociado a cambios en la radiografía de tórax y necesidad de soporte ventilatorio invasivo o no invasivo con $\text{PEEP} \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$.

Infección bacteriana invasora probada: Bacteriemia, definida como uno o más hemocultivos (HC) positivos para una bacteria patógena, con excepción de *Staphylococcus coagulasa negativa*, que requiere dos o más HC positivos; o aislamiento de una bacteria patógena de un líquido estéril.

Infección bacteriana invasora probable: Hallazgos clínicos y de laboratorio sugerentes de sepsis o compromiso parenquimatoso focal en un paciente con inestabilidad hemodinámica.

Infección fúngica invasora (IFI): La IFI se clasifica, según los criterios de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group* (EORTC/MSG) en IFI probada, probable y posible.

IFI probada: Observación o aislamiento de un hongo patógeno por microscopía directa o cultivo de una muestra clínicamente representativa obtenida de un sitio estéril, o presencia de histopatología compatible.

IFI probable: Presencia de factores del hospedero, criterios clínicos y de imágenes sumado a criterios micológicos, incluidos exámenes directos como cultivo de un sitio no estéril o indirectos, como detección de antígenos o componentes de la pared fúngica.

IFI posible: Presencia de factores del hospedero y de criterios clínicos, en ausencia de criterios micológicos.

Análisis de ingreso y primeras 48 h de manejo

Pregunta

¿Qué estudio clínico, de laboratorio y de imágenes es necesario en la evaluación inicial de los pacientes con neutropenia febril?

Estudio clínico

Todo paciente con NF se debe hospitalizar. La evaluación clínica de ingreso es clave para detectar posibles focos de infección, orientar hacia la etiología del episodio y realizar una categorización de riesgo. El interrogatorio inicial incluye información general pediátrica, como antecedentes de vacunas recibidas, tenencia de mascotas e historia de viajes, además de una anamnesis dirigida, que contemple el tipo de enfermedad de base y quimioterapia (QT), estimación del tiempo que ha de prolongarse la neutropenia, infecciones y hospitalizaciones previas, antecedentes epidemiológicos de enfermedades transmisibles, profilaxis o tratamientos antimicrobianos recibidos.

En el examen físico se evaluará la medición de temperatura, el estado general, el nivel de conciencia, la función

respiratoria, la estabilidad hemodinámica y los signos de gravedad que acompañen a la fiebre. La neutropenia condiciona una respuesta inflamatoria escasa con una semiología atípica; por esto, sólo aproximadamente la mitad de los pacientes con NF presentará foco clínico de infección¹. Para pesquisarlo, el examen físico debe ser exhaustivo, con especial énfasis en la exploración semiológica de la boca, faringe, aparato respiratorio alto y bajo, abdomen, zona de inserción de catéter venoso central (CVC), piel y tejidos blandos, periné, zona genital y todas las áreas donde haya habido disrupción de la barrera de piel y mucosas. Debe ponerse especial atención a los signos de inestabilidad hemodinámica y de sepsis, que requieren de un manejo urgente y traslado a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Laboratorio

Al inicio de la NF se deben obtener: hemograma, pruebas de función renal y hepática, más los exámenes que nos permitan estratificar el riesgo de infección bacteriana invasora (IBI), de acuerdo al modelo de predicción de riesgo en uso en cada centro, incluyendo biomarcadores. La determinación de PCR ha demostrado su utilidad en la evaluación inicial del paciente con NF²⁻⁴. Eventualmente se podría utilizar además procalcitonina (PCT), que podría ayudar a diferenciar infección bacteriana de no bacteriana⁵ e interleuquina 8 (IL-8), por su rol discriminador en pacientes con riesgo inicial de sepsis⁶.

Después de la publicación del Consenso Latinoamericano del año 2011, se dispone de nueva evidencia en relación a la toma inicial de hemocultivos (HCs), muestra de orina y estudio radiológico de tórax⁷, apuntando a que no se retrase el inicio de la terapia antimicrobiana, que idealmente debe ser iniciada durante la primera hora desde el ingreso del paciente a un centro asistencial, lo que se ha relacionado con mejor resultado clínico. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*^{8,9}.

En relación a la obtención de muestras para HC, en el Consenso 2011 se recomendaba tomar dos HCs periféricos de punciones separadas por al menos 20 min y un HC de cada lumen del CVC en pacientes que lo portan. El valor de los HCs periféricos ha sido evaluado en nueve estudios, tres de los cuales están publicados después del año 2011, estimándose que la proporción de bacteriemias detectadas por HCs periféricos cuando los centrales son negativos, aumenta en forma significativa, hasta en 12%^{10,11}. La recomendación actual es tomar un HC central de cada rama del CVC y un HC periférico concomitante. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*.

En caso de no tener CVC, se mantiene la recomendación de solicitar dos HCs periféricos. Se sugiere la obtención de al menos un HC para anaerobios, si la sospecha y/o foco clínico lo amerita. *Recomendación de expertos*.

La obtención de muestras para análisis físico-químico de orina y urocultivo, a fin de detectar infección del tracto urinario, era recomendada de rutina en el consenso del 2011. Nuevas evidencias sugieren que sólo deben considerarse si es posible obtener la muestra rápidamente sin retrasar el inicio de la terapia antimicrobiana, teniendo en cuenta que sólo 4 a 11% de los pacientes con NF presentará piuria pese a tener infección del tracto urinario^{12,13}. *Recomendación débil, baja calidad de evidencia*.

Imágenes

El consenso del 2011 recomendaba tomar radiografía de tórax a todos los pacientes con NF a su ingreso al hospital. Dos revisiones sistemáticas, una de pacientes con NF y otra en pacientes receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), demostraron una tasa de neumonía de 3% en niños asintomáticos. Estos pacientes asintomáticos, a quienes no se les efectuó radiografía de tórax al ingreso, no tuvieron consecuencias clínicas adversas y el no tener esta imagen inicial no obligó a cambios de los esquemas antimicrobianos, por lo que la recomendación actual es restringir la toma de radiografía de tórax a pacientes sintomáticos respiratorios. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*^{14,15}.

Pregunta

¿Qué estudio etiológico de ingreso orientado a pesquisar causas bacterianas y virales se recomienda realizar en el paciente con neutropenia febril?

Los episodios de fiebre en niños con neutropenia pueden ser de etiología bacteriana, viral, causados por otros patógenos u obedecer a una causa no infecciosa. En general, la posibilidad de una infección fúngica invasora (IFI) se plantea en el paciente con NF de alto riesgo (NFAR) persistente y/o con una evolución clínica desfavorable. Una historia clínica exhaustiva (incluyendo los antecedentes de vacunación, contactos de riesgo, mascotas, antecedentes socioeconómicos, viajes y antecedentes de infecciones pasadas con los agentes infecciosos detectados y su fenotipo de resistencia antimicrobiana) y un examen físico detallado incrementan la posibilidad de precisar la etiología de un eventual foco clínico. A esto se agrega la determinación de biomarcadores y estudios microbiológicos y de biología molecular, reservando el estudio de imágenes para pacientes con síntomas específicos o fiebre prolongada.

Estudio etiológico de ingreso para una posible infección bacteriana

Cultivo de todo sitio estéril

El examen más relevante es el HC: central, de todos sus lúmenes, en pacientes con CVC *in situ* y uno peri-

férico, obtenido al mismo tiempo que los HC centrales. Además, se recomienda obtener otros cultivos, de acuerdo a la orientación clínica: lesiones de piel, tejidos blandos, articular, pleural, pericárdico, ascítico, tejido óseo, líquido cefalorraquídeo (LCR) y cualquier fluido correspondiente a drenaje de colección o absceso. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.* Se sugiere poner las muestras obtenidas directamente en frascos de HC, lo que puede aumentar el rendimiento diagnóstico, en especial de patógenos de más exigente crecimiento. *Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.* En caso de lesiones cutáneas se recomienda la realización de una biopsia y el estudio por anatomía patológica, microbiología (tinciones y cultivos)¹⁶ y biología molecular. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Biomarcadores

La determinación de PCR cuantitativa debe ser parte de la evaluación inicial de todo paciente con NF por su rol como factor de discriminación entre episodios de alto o bajo riesgo de IBI, utilizando un valor de corte de 90 mg/L como una de las variables indicadoras de alto riesgo¹⁷. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Un estudio chileno demostró que la determinación de PCR en conjunto con IL-8 fue útil en el estudio de la NFAR con posibilidad de desarrollar sepsis, en especial si se hacen determinaciones seriadas en las primeras 24 h del episodio. *Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.* La combinación de edad ≥ 12 años, PCR ≥ 90 mg/L e IL-8 ≥ 300 pg/mL medidas al ingreso y a las 24 h identificó riesgo de sepsis con un riesgo relativo de 6,7⁶.

Otros biomarcadores, como interleuquina 6 (IL-6)¹⁸, sTREM-1¹⁹ y presepsina²⁰, han sido estudiados en episodios de NF en niños con resultados aún no concluyentes o validados. La evidencia en relación a la determinación de PCT sérica en población pediátrica es controversial^{3,21-27}. En la evaluación inicial, y en el seguimiento de los episodios de NF, la PCT puede utilizarse, en caso de estar disponible, asociada a las determinaciones de PCR. Hasta la fecha, no existe evidencia que la PCT sérica ofrezca un significativo rendimiento superior a la PCR en la orientación etiológica de episodios de NF, teniendo un costo económico significativamente mayor.

Biología molecular

Es recomendable considerar el estudio etiológico con paneles de reacción de polimerasa en cadena (RPC) múltiple, validados para su uso clínico en muestras de LCR y de deposiciones en los niños con NF con foco clínico meníngeo y con diarrea significativa, respectivamente, en caso de estar disponibles y que la condición clínica del paciente lo justifique. En pacientes con diarrea, no debe omitirse la toma de coprocultivo. *Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.* Así mismo, considerar

el estudio con RPC en muestras de tejido y líquidos estériles, para las bacterias más frecuentes, cuando la muestra esté disponible. *Recomendación débil, baja calidad de evidencia.* En casos excepcionales en que se desconoce el agente etiológico, puede realizarse estudio de muestras de tejido y/o líquidos estériles con RPC para la subunidad 16S bacteriana, con el consiguiente estudio de secuenciación en caso de resultar positiva. Esta técnica muestra resultados variables y no existe validación clínica en este tipo de población en particular. *Recomendación débil, baja calidad de evidencia.*

Estudio etiológico de ingreso para una posible infección viral

Existen modelos de categorización de riesgo del episodio de NF que consideran la ausencia de signos clínicos de infección viral o de infección respiratoria alta como criterios específicos que podrían determinar una mayor gravedad, por lo que es relevante considerar la presencia de estos signos en la evaluación inicial²⁸.

Independientemente de la presencia o no de síntomas respiratorios al ingreso del episodio de NF, se recomienda realizar la búsqueda de virus respiratorios con la mejor técnica disponible en cada institución, de preferencia a través de paneles de RPC múltiple para detección de virus respiratorios. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*, o en ausencia de su disponibilidad, a través de inmunofluorescencia directa o indirecta. Existe evidencia de detección de virus respiratorios utilizando biología molecular hasta en 57% de los episodios de NF, tanto en pacientes con o sin síntomas respiratorios, detectando principalmente virus respiratorio sincitial (VRS) 31% y rinovirus 23%^{28,29}.

En un estudio clínico aleatorizado, realizado en Chile, se demostró la reducción en el uso de antimicrobianos en niños con NF y detección de virus respiratorios, basado en criterios clínicos, microbiológicos y moleculares². La búsqueda de virus respiratorios deberá incluir la detección de SARS-CoV-2 en todo paciente con NF, mientras se justifique epidemiológicamente. Un estudio de Turquía reportó 52% de infecciones virales, uno de Atlanta 58% y otro de España 32%³⁰⁻³². Según estos autores, las diferencias en frecuencia podrían deberse a distintos patrones epidemiológicos, cobertura de inmunización para influenza o a las medidas de prevención de infecciones respiratorias implementadas en distintos centros.

El posible rol etiológico de virus que producen infección sistémica (como citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (VEB), virus herpes humano 6 (VHH-6), entre otros) en episodios de NF en pediatría, no ha sido estudiado de manera sistemática y constituye un desafío a investigar⁷, por lo que su búsqueda no se realiza de rutina

en niños con NF. Se recomienda además considerar el estudio etiológico con paneles de RPC múltiple validados para su uso clínico en muestras de LCR en pacientes con NF y manifestaciones clínicas de compromiso del sistema nervioso central (SNC), en caso de estar disponibles. *Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.*

En caso de lesiones cutáneas (úlceras o vesículas) se recomienda la realización de biología molecular de muestras de la lesión obtenida por tórula o hisopo de dacron, para la detección de patógenos virales como virus herpes simplex (VHS), virus varicela-zoster (VVZ) o enterovirus. *Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.*

Pregunta

¿Qué modelo de estratificación de riesgo se utiliza al momento del ingreso en los pacientes con neutropenia febril?

Los modelos de estratificación de riesgo para aplicar en pacientes con NF son a la fecha los mismos descritos en el Consenso Latinoamericano del año 2011. La literatura médica internacional presenta hasta ahora seis modelos de estratificación de riesgo creados y validados en pediatría, dos de ellos originados y validados en América Latina, orientados a predecir qué pacientes tienen bajo

o alto riesgo de IBI, los que se resumen en la Tabla 1 y en la guía internacional publicada en Journal of Clinical Oncology en 2017⁷.

En el consenso publicado el año 2011 se destacan los parámetros clínicos y de laboratorio incluidos en la literatura científica para estratificar el riesgo de IBI, de sepsis y de mortalidad. Se describe que los pacientes con mayor riesgo de un mal pronóstico clínico son aquellos con leucemia mieloide aguda (LMA) o recaída de leucemia, con neutropenia profunda y prolongada (secundaria a quimioterapia intensiva), con fiebre alta o signos clínicos de sepsis y parámetros inflamatorios elevados. Estos factores de alto riesgo de IBI, sepsis y/o mortalidad en niños con cáncer, neutropenia y fiebre están resumidos en el Consenso del 2011³³ y derivan de los mismos seis modelos anteriormente descritos, agregándose a éstos algunos biomarcadores que han sido validados exitosamente en sus grupos de origen (Tabla 2). La PCR, atractiva por su bajo costo, buena reproducibilidad y amplia disponibilidad en la mayoría de los países, ha sido incorporada y validada en dos de los modelos de predicción de riesgo de IBI en niños con NF utilizados internacionalmente. La medición de ésta en forma seriada (cada 24 h), eventualmente combinada con otros biomarcadores, ha sido útil en predecir el

Tabla 1. Modelos de estratificación de riesgo, validados en pediatría

	Rackoff 1996	Alexander 2002	Rondinelli 2002	Santolaya 2001	Ammann 2003	Ammann 2010
Factores relacionados al paciente y a la enfermedad	Ninguno	LMA, L. Burkitt, LLA en inducción, Recaída MO	CCV 2 puntos Edad ≤ 5 años 1 punto	Recaída de leucemia, Quimioterapia dentro de 7 días del episodio	Compromiso MO, CVC, Leucemia células pre-B	Quimioterapia más intensiva que mantención 4 puntos
Factores relacionados con el episodio	RAM	Hipotensión, Taquipnea, o hipoxia < 94%, cambios Rx Tx, estado mental alterado, mucositis severa, vómitos o dolor abdominal, infección focal, otra razón para hospitalizar	Infección de sitio clínico 4,5 puntos Sin IRA 2,5 puntos Cada grado de fiebre > 38,5 1 punto Hb ≤ 70 g/L	PCR ≥ 90 mg/L Hipotensión Plaquetas ≤ 50.000/mm ³	Ausencia de signos clínicos de infección viral PCR ≥ 50 mg/L RGB ≤ 500/uL HB ≥ 100 g/L	Hb ≥ 90 g/L 5 puntos RGB < 300/ug 3 puntos Plaquetas ≤ 50.000/mm ³ 3 puntos
Formulación de la escala	RAM ≥ 100/ uL = Bajo riesgo de bacteriemia TPH = Alto riesgo	Ausencia de algún factor de riesgo = Bajo riesgo de complicación médica seria TPH = Alto riesgo	Puntaje total < 6= Bajo riesgo de complicación infecciosa seria TPH= Alto riesgo	Ausencia de estos factores o presencia solo de plaquetas bajas o < 7 días de quimioterapia= Bajo riesgo de infección bacteriana invasora	≤ 3 factores de riesgo= Bajo riesgo de infección significativa TPH= Alto riesgo	Puntaje total < 9 = Bajo riesgo de resultado adverso de NF TPH= Alto riesgo
Demostración de validez	USA	Reino Unido	Brasil	Chile	Europa	Europa

Adaptada de Lehrnbecher 2017.

Tabla 2. Factores de alto riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis y/o mortalidad en niños con cáncer, neutropenia y fiebre

Variables demográficas

Edad ≥ 12 años; tipo de cáncer: leucemia, enfermedad de base en inducción, recaída o segundo tumor; intervalo entre el término del último ciclo de quimioterapia y el inicio de la fiebre < 7 días; predicción de duración de la neutropenia > 7 días

Variables clínicas

Fiebre $> 39^{\circ}\text{C}$; signos clínicos de sepsis; compromiso respiratorio o digestivo; comorbilidad asociada

Variables hematológicas

RAN $< 100/\text{mm}^3$; RAM $< 100/\text{mm}^3$; recuento de plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$

Biomarcadores

PCR sérica $\geq 90 \text{ mg/L}$, IL-8 $> 300 \text{ pg/ml}$

Hallazgos microbiológicos

Presencia de bacteriemia

Adaptada de Paganini, 2011.

desarrollo de sepsis. Otro biomarcador con evidencia en la literatura científica es la medición seriada de IL-8. Al igual que la PCR, ésta ha sido señalada como marcador de sepsis por el grupo chileno⁶, y como parámetro útil para categorizar a los pacientes en riesgo medio o bajo de infección significativa por un grupo neerlandés, lo que permitió un manejo más conservador, independiente del recuento de neutrófilos³⁴. Su disponibilidad en la práctica clínica rutinaria en Latinoamérica es escasa.

En el año 2016, el grupo de Phillips y cols., realizó un metaanálisis, cuyo objetivo fue desarrollar y validar externamente un nuevo modelo de predicción de riesgo de infección definida microbiológicamente (PICNICC). Este estudio utilizó datos clínicos y de laboratorio de pacientes de 15 países, en los que se incluyen niños latinoamericanos. En el análisis multivariado de 1.070 episodios en 616 pacientes, se obtuvieron seis parámetros que predecían el riesgo de infección definida microbiológicamente: *tipo de cáncer, temperatura máxima, aspecto de gravedad, concentración de hemoglobina, recuento de leucocitos y recuento de monocitos*. Además, este estudio evidenció una fuerte asociación con elevación de IL-8, lo que no fue propuesto formalmente en el modelo por ser una medición presente en un número reducido de episodios de NF.³⁵ Validaciones externas del PICNICC en Dinamarca y en Australia han mostrado un modesto beneficio al aplicar este modelo en sus pacientes^{36,37} y un metaanálisis reciente muestra que el modelo PICNICC fue poco predictor de infección documentada microbiológicamente, por lo que no se recomienda su uso al ingreso del paciente³⁸.

Es importante adoptar una estrategia de categorización de riesgo e incorporarla en la práctica clínica rutinaria. Se recomienda que el modelo seleccionado sea validado en cada población, previo a su implementación. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Pregunta

¿Cuál es la terapia empírica inicial recomendada en pacientes con episodios de neutropenia febril de alto riesgo/bajo riesgo?

La elección de terapia antimicrobiana empírica de ingreso requiere de una continua revisión y puesta al día de la epidemiología bacteriana en los centros tratantes. Esto permite conocer la prevalencia de las distintas bacterias grampositivas/gramnegativas y la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro*, permitiendo de esta manera mantener el cuidado del paciente y minimizar la emergencia de microorganismos resistentes.

Los centros que atienden niños con cáncer deben tener programas de vigilancia epidemiológica de infecciones bacterianas y de su perfil de susceptibilidad *in vitro*. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

La elección del tratamiento empírico inicial debe considerar la epidemiología microbiana de cada institución, la categorización de riesgo, el foco clínico, la eficacia esperada y la seguridad del paciente. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Terapia empírica inicial para pacientes con episodios de neutropenia febril de alto riesgo

Las guías internacionales recomiendan monoterapia como primera línea de tratamiento antimicrobiano: cefepime, piperacilina/tazobactam, meropenem o imipenem³⁹. Varios estudios randomizados controlados comparan estos antimicrobianos entre sí, sin demostrar diferencias significativas en sus resultados al evaluar éxito de tratamiento, muerte asociada a infección, mortalidad total y efectos adversos^{39,40}. La combinación de éstos con aminoglucósidos no ha demostrado mayor efectividad ni seguridad en el manejo empírico inicial de los episodios de NFAR⁴¹. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Ceftazidima como monoterapia ha sido evaluada en diversos estudios demostrando menor éxito en el tratamiento, en forma comparativa con los antes mencionados^{39,40}. Sin embargo, considerando la importancia de racionalizar el uso de antimicrobianos, la utilización combinada de ceftazidima con un aminoglucósido sigue siendo una alternativa válida en el enfrentamiento empírico inicial de pacientes con NF sin agente o foco clínico demostrado y evolución clínica estable⁴², cuando la epidemiología de la institución lo avale (tasa de resistencia de bacilos gramnegativos –especialmente de *Pseudomonas* spp.– a ceftazidima $\leq 15\%$). *Recomendación de expertos.*

Debe también adicionarse un segundo agente contra bacilos gramnegativos en pacientes que tienen evidencia de sepsis o sospecha de infección por microorganismos resistentes, de acuerdo a la epidemiología de las infecciones en cada institución^{7,39,43-45}. En estos casos, también se recomienda optimizar la administración de los antimicrobianos tiempo dependientes, utilizando infusión prolongada o continua.

Para la realidad latinoamericana, el grupo de expertos recomienda en episodios de NFAR la utilización de terapia combinada de ceftazidima más un aminoglucósido o la indicación de monoterapia con β -lactámicos con acción anti-pseudomónica (cefepime, piperacilina-tazobactam), dependiendo de la realidad epidemiológica de las infecciones en cada institución, reservando el uso de carbapenémicos para pacientes con sepsis. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Se recomienda la adición de un β -lactámico activo frente a cóceas grampositivas de acuerdo a la epidemiología de cada institución (frecuencia de infecciones por *Streptococcus* del grupo viridans, *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativa*). *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.* La asociación de vancomicina se debe restringir y sólo se sugiere indicarla en pacientes con bacteriemia documentada por cóceas grampositivas, infección osteoarticular o de piel y tejidos blandos, sospecha de infección de CVC y en pacientes con sepsis. En regiones donde la prevalencia de *S. aureus* resistente a metilicina (SARM) sea baja, podrían utilizarse β -lactámicos con acción anti estafilocócica para estas situaciones clínicas⁴⁶⁻⁴⁸. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Terapia empírica inicial para pacientes con episodios de neutropenia febril de bajo riesgo

Los pacientes con episodios de neutropenia febril de bajo riesgo (NFBR) se deberán hospitalizar siempre y se iniciará en ellos terapia antimicrobiana empírica acorde a la epidemiología de las infecciones en cada institución, evitando el uso de β -lactámicos con acción anti-pseudomónica, de carbapenémicos y de vancomicina. Se evaluarán los factores de riesgo a las 24 h de evolución para confirmar que el episodio se mantenga como de bajo riesgo. Si esto se confirma, el paciente podrá manejarse con alguna de las siguientes modalidades secuenciales: tratamiento parenteral-oral con o sin alta precoz, o manejo ambulatorio posterior a 24 h de observación. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Para la realidad latinoamericana, el grupo de expertos recomienda como terapia empírica de inicio en NFBR la utilización de monoterapia con cefalosporinas de tercera generación de uso parenteral (ceftriaxona, cefotaxima). *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Evaluación luego de 48-72 h de terapia antimicrobiana. Ajustes y duración de tratamiento

Pregunta

¿Cuál es la evaluación clínica y el ajuste de terapia antimicrobiana recomendados en pacientes con episodios de neutropenia febril de alto/bajo riesgo?

A las 24 h de hospitalización se re evaluará en cada paciente los factores de riesgo descritos al ingreso, para definir si los pacientes se mantienen cursando una NF de alto o bajo riesgo⁶, lo que incidirá en el tipo de terapia antimicrobiana indicada. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Diariamente durante su evolución, los pacientes serán monitoreados de forma estrecha incluyendo distintos aspectos:

- **Clínicos:** control de estado general, curva térmica, estado hemodinámico y examen físico minucioso en busca de nuevos focos de infección
- **Laboratorio:** hemograma seriado para evaluar indicios de recuperación de la medula ósea (recuento absoluto de neutrófilos (RAN), recuento absoluto de monocitos (RAM) y de plaquetas), PCR cuantitativa diaria para evaluar su dinámica en la evolución del cuadro febril
- **Microbiológicos:** evaluación de resultados de HCs de CVC y periféricos tomados al ingreso, que se repetirán, tanto si fueron positivos en la evaluación de ingreso como frente a una evolución desfavorable, en busca de nuevos microorganismos no contemplados en el esquema empírico inicial⁷ y
- **Molecular:** evaluación del resultado de la búsqueda de virus respiratorios al ingreso de cada paciente. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Luego de 48 h de terapia antimicrobiana para los episodios de bajo riesgo y de 72 h para los de alto riesgo, se recomienda una evaluación global de los pacientes. Teniendo en cuenta elementos clínicos, de laboratorio y microbiológicos, los episodios de NF se clasificarán, de manera operativa, en episodios de NFAR o NFBR, con evolución clínica favorable o desfavorable, según se ve en las Figuras 1 y 2. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Los pacientes con evolución clínica favorable son aquellos con estabilidad clínica y hemodinámica, temperatura $< 38^{\circ}\text{C}$, curva de PCR en descenso al menos de 30% por día, con ausencia de nuevos focos clínicos²⁸ (Figuras 1 y 2).

Pacientes con NFAR de evolución favorable

El tratamiento se ajustará de acuerdo a la evolución clínica, hematológica, a la curva de PCR y al resultado del estudio microbiológico y molecular de virus respiratorios

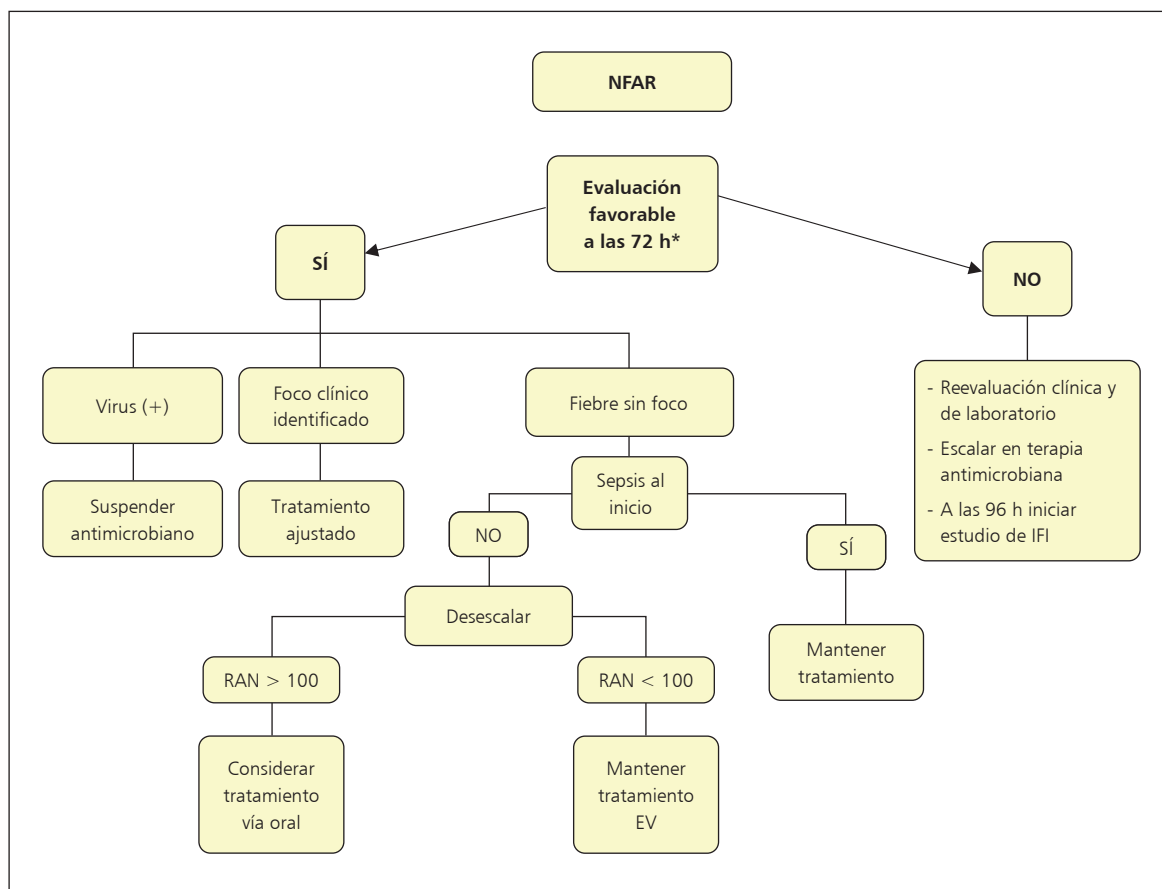


Figura 1. Algoritmo de manejo de pacientes con neutropenia febril de alto riesgo. *Estabilidad clínica y hemodinámica, temperatura < 38°C, curva de PCR en descenso, con ausencia de nuevos focos clínicos.

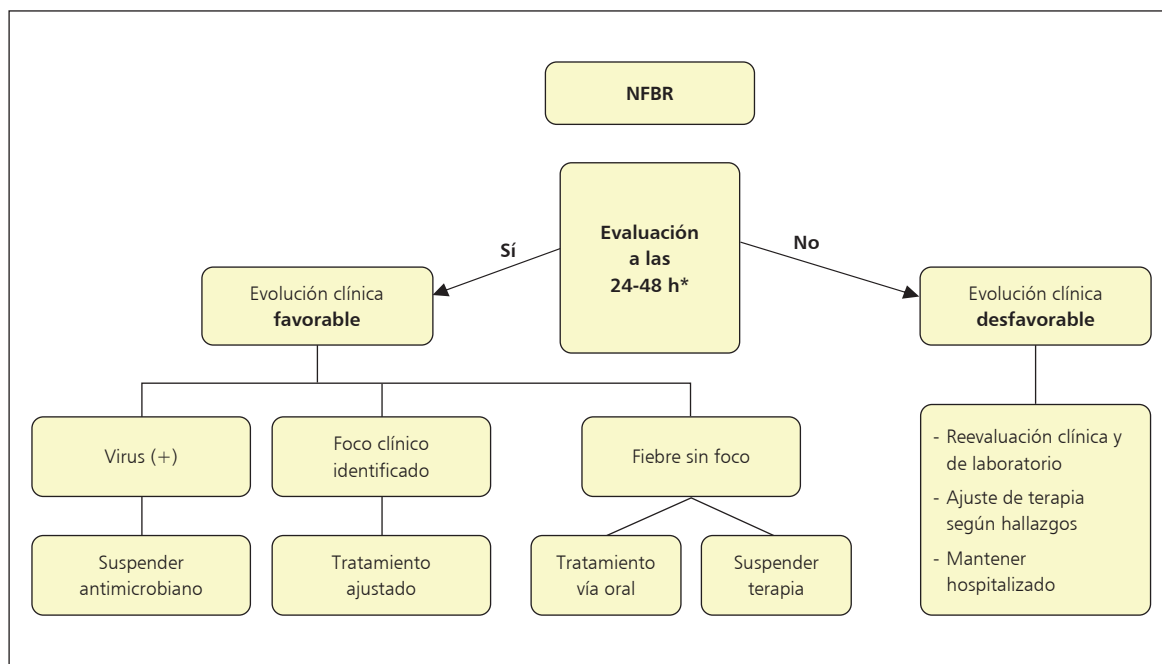


Figura 2. Algoritmo de manejo de pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo. *Estabilidad clínica y hemodinámica, temperatura < 38°C, curva de PCR en descenso, con ausencia de nuevos focos clínicos

(Figura 1)^{7,49-51}. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

- Si los HCs de ingreso son negativos y la evolución es favorable, los pacientes podrán mantener la terapia empírica inicial, discontinuando los siguientes antimicrobianos, en caso de haber sido incluidos como parte de una terapia combinada de ingreso: vancomicina, carbapenémicos y aminoglucósidos, si no hay evidencia clínica que sustente su uso^{7,33,39,49,52-54}. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*
- En pacientes con evolución clínica favorable y HCs de ingreso negativos, no se justifica realizar HCs seriados de control⁵⁵. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*
- En pacientes con HCs de ingreso positivos y evolución favorable, se sugiere adecuar el esquema antimicrobiano a un espectro más reducido, en relación al microorganismo recuperado y su perfil de susceptibilidad, siempre que el niño no tenga otro foco clínico que justifique continuar el esquema de amplio espectro^{44,49,56,57}. *Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.*
- Se recomienda repetir la obtención de HCs si los de ingreso resultaron positivos hasta evidenciar su negativización^{58,59}. *Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.*
- Si el paciente presentó sepsis al inicio del cuadro, tiene evolución clínica favorable, tenga o no aislamiento microbiológico, se sugiere mantener el tratamiento empírico indicado, siempre con una acuciosa evaluación clínica en búsqueda de focos específicos de infección^{44,49}. *Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.*
- En pacientes estables, con PCR en disminución, al menos 30% por día, la persistencia de la fiebre por sí misma no justifica escalar en la terapia antimicrobiana a pesar que el paciente se encuentre neutropénico. Se desaconseja agregar glucopéptidos en forma empírica en estos casos sin evidencia de un foco clínico que lo amerite^{47,53,60,61}. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*
- En los pacientes con evolución clínica favorable, en que se confirme la presencia de una infección respiratoria viral, habiéndose descartado la infección bacteriana, se justifica suspender precozmente el tratamiento antimicrobiano. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Pacientes con NFAR de evolución desfavorable

Los pacientes con NFAR que al ingreso de su episodio hayan tenido HC positivos o negativos, que en la evaluación de las 72 h persistan febriles y con alguno de los siguientes hallazgos: inestabilidad hemodinámica, deterioro clínico, síndrome séptico, PCR en aumento de al

menos 30% respecto al valor previo, nuevo foco clínico de infección o reaparición de la fiebre (luego de 48 h afebril), deberán ser re evaluados con un extenso análisis clínico, de laboratorio, de imágenes, microbiológico y molecular en busca de infecciones bacterianas, fúngicas y virales (Figura 1). *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

En primer lugar, se debe sospechar una infección por microorganismos resistentes no cubiertos por el esquema empírico inicial o una sobreinfección bacteriana y se recomienda agregar cobertura antimicrobiana para bacilos gramnegativos resistentes y cóceas grampositivas. Se adicionará cobertura frente a anaerobios según la epidemiología de las infecciones en cada institución^{7,34,44,49-51,62-66}. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

En los pacientes con evolución clínica desfavorable, en que se confirme la presencia de una infección respiratoria viral, no se recomienda suspender el tratamiento antimicrobiano. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Un punto relevante en niños con NFAR y evolución desfavorable es realizar estudio de IFI y considerar inicio de terapia antifúngica en pacientes de alto riesgo (ver capítulo Infecciones fúngicas). *Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.*

En relación al uso de biomarcadores en pacientes con NFAR de evolución desfavorable, Verliden y cols., evaluaron determinaciones diarias de PCR y PCT en 121 episodios de NF persistente, clasificando los episodios en cuatro categorías, según los hallazgos clínicos y microbiológicos: *infección con documentación microbiológica, infección documentada clínicamente, IFI probada o probable y fiebre de origen desconocido (FOD)*. Se consideraron los valores de PCR y PCT desde el inicio del episodio. Tanto la PCR como la PCT alcanzaron su valor máximo en una mediana de dos días después del inicio de la fiebre. Adicionalmente, se vio que la PCT no tuvo valor añadido sobre la PCR en el manejo de la fiebre en la neutropenia profunda y prolongada; al realizar la reevaluación 2 días después de iniciada la fiebre, la PCR tuvo mejor poder discriminatorio entre las causas de fiebre.⁴ Datos similares se han obtenido en pacientes con fiebre post-TPH³. En otros estudios, la determinación seriada de biomarcadores pudo predecir resultados adversos en paciente con NF^{5,27}.

Evaluación clínica y ajuste de terapia antimicrobiana en pacientes con episodios de neutropenia febril de bajo riesgo

A las 24 h de hospitalización se re evaluará en cada niño los factores de riesgo descritos al ingreso, para definir si el paciente se mantiene cursando una NFBR⁶. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

La reafirmación de bajo riesgo a las 24 h de evolución en un episodio de NFBR es particularmente importante porque si la consulta fue muy precoz el paciente puede haber experimentado variaciones clínicas y de laboratorio en sus primeras horas de evolución que son relevantes de pesquisar. En caso de confirmarse los criterios de NFBR, se aconseja el uso de terapias selectivas.

Pacientes con NFBR de evolución favorable

Varios estudios prospectivos y randomizados han demostrado que las terapias selectivas (intravenosas [IV]-oral, hospitalizado-ambulatorio, terapias antimicrobianas abreviadas) tienen eficacia similar a la modalidad de manejo hospitalario total, con mejor evolución psicoemocional, menor riesgo de infecciones nosocomiales y menores costos para los pacientes y los sistemas de salud^{67,68} (Figura 2), lo que ha sido mostrado en experiencias exitosas en estudios prospectivos y aleatorizados en hospitales de América Latina^{33,69}.

En una revisión sistemática, publicada en 2016, que analizó el manejo de episodios de NFBR, se concluyó que las modalidades terapéuticas selectivas son seguras y presentan bajas tasas de falla de tratamiento y mortalidad.⁶⁷ Similares resultados se observaron en un estudio realizado con pacientes pediátricos con NFBR que iniciaban tratamiento con una dosis de ciprofloxacina IV y continuaban con ciprofloxacina vía oral por una semana, en forma ambulatoria. No hubo ingresos a UCI ni casos fatales en los niños tratados bajo esta modalidad⁶⁸.

La determinación de biomarcadores seriados (cada 24 h), tales como PCR y eventualmente PCT, han demostrado utilidad en la instauración de cualquiera de las modalidades selectivas de terapia en niños con episodios de NFBR. En una revisión sistemática y meta-análisis se concluyó que la capacidad predictora de los biomarcadores mejora a las 24 a 48 h en comparación con el valor obtenido al ingreso¹⁸. En algunos estudios se ha visto que PCT tuvo mayor valor predictor positivo (VPP) para determinar la probabilidad de IBI^{18,22}. Según la experiencia del grupo de expertos, si bien la determinación seriada de PCT demuestra utilidad en el seguimiento de niños con episodios de NF, no muestra superioridad sobre la PCR, que es un biomarcador versátil, de determinación simple y de costo asequible para todos los países de América Latina.

En cualquiera de los tratamientos selectivos propuestos, el paciente se evaluará a las 24 y 48 h en base al control de diferentes variables, a saber:

- ***Clínica:*** control de estado general, curva térmica, estado hemodinámico y examen físico minucioso en busca de nuevos focos clínicos.
- ***Laboratorio:*** PCR diaria para evaluar su dinámica en la evolución del cuadro febril y hemograma para evaluar indicios de recuperación medular, con evaluación de RAN, RAM y plaquetas.

- ***Microbiológico:*** evaluación de resultados de HCs y otros cultivos obtenidos al ingreso, y
- ***Molecular:*** resultado de estudio de virus respiratorios tomado al ingreso.

En caso de que a las 24-48 h de iniciado el tratamiento empírico el paciente tenga HCs de ingreso negativos y una evolución clínica favorable: estabilidad clínica y hemodinámica, temperatura < 38°C, curva de PCR en descenso, con ausencia de nuevos focos clínicos, independiente de la evidencia de recuperación medular, podrá considerarse cambiar el tratamiento a la vía oral: amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacina o cefixima^{18,33,70,71-74}, y continuar el tratamiento en esta modalidad, con el paciente hospitalizado o idealmente de forma ambulatoria. ***Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.***

En los niños con NFBR y evolución clínica favorable, en que se confirme la presencia de una infección respiratoria viral, descartada la infección bacteriana, se justifica suspender precozmente el tratamiento antimicrobiano^{2,29}.

Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.

Un estudio multicéntrico, randomizado y controlado, demostró eficacia y no inferioridad del alta hospitalaria temprana, definida como el manejo con tratamiento ambulatorio oral (con amoxicilina o ciprofloxacina) desde las 24 h en niños con NFBR, comparado con la hospitalización continua y la terapia antimicrobiana IV estándar, sumado a que esta modalidad terapéutica puede resultar en menores costos y una mejor calidad de vida.⁷¹ Otro estudio randomizado y controlado señaló que el tratamiento domiciliario para pacientes con NFBR ofrecía mayor bienestar para los pacientes y sus familias con menos interrupciones a la vida familiar y mejor calidad de vida para los niños⁷².

En una revisión sistemática de estudios pediátricos de NF se examinó la ruta y el sitio de administración del tratamiento antimicrobiano³⁹. En cuatro estudios se randomizaron pacientes en tratamiento ambulatorio *versus* hospitalizado, dos de ellos con NF de bajo riesgo^{71,72}. No se observaron diferencias en la evolución, en cuanto a duración de la fiebre, días de antimicrobianos y mortalidad. No se reportaron muertes relacionadas a infección en los pacientes que se randomizaron para recibir tratamiento ambulatorio. En otra revisión que incluyó cuatro estudios pediátricos controlados randomizados⁷⁵, comparando el tratamiento ambulatorio (de inicio en el hospital y completado ambulatorio o realizado totalmente en el domicilio) *versus* manejo hospitalizado en pacientes con NFBR, no se encontró diferencia de falla de tratamiento, de duración de la fiebre, de duración de la neutropenia ni de mortalidad entre los dos grupos.

Recientemente, un estudio clínico multicéntrico aleatorizado en niños con cáncer y episodios de NFBR comparó el tratamiento IV internado *versus* parenteral-

oral (de inicio en hospital, continuado en domicilio)⁷⁴. El 100 % de los pacientes tratados de forma ambulatoria tuvo evolución favorable, comparado con el 93% de los pacientes tratados en el hospital. La duración media del tratamiento antimicrobiano fue 4,1 y 4,4 días en el grupo ambulatorio y hospitalizado, respectivamente, con una duración similar de los días de neutropenia. Este estudio concluyó que el manejo ambulatorio oral escalonado de la NFBR fue igual de seguro y eficaz que el tratamiento IV para pacientes hospitalizados. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

En relación a la posibilidad de realizar un tratamiento ambulatorio seguro para el paciente, en un estudio prospectivo publicado recientemente, se describe el proceso de implementación de un programa ambulatorio para pacientes de bajo riesgo y el impacto clínico del mismo⁷⁶. En este estudio, los niños con criterios de NFBR fueron incluidos en un programa de seguimiento de 18 meses en el cual, luego de una noche de observación y tratamiento hospitalario, se los trasladaba a sus domicilios para continuar el tratamiento con una enfermera domiciliaria con visitas diarias. El programa incluyó la evaluación del paciente y aportó recursos educativos e información para el niño y su familia, a través de un trabajo multidisciplinario. De los 292 pacientes con NF, 132 (45%) cumplían criterios de bajo riesgo. De estos, 63 (22%) fueron transferidos a sus hogares. Se observó una reducción significativa de la estadía hospitalaria (mediana 4,0 a 1,5 días, $p < 0,001$) y se ahorraron 291 días de internación. Ocho (13%) pacientes necesitaron readmisión, sin repercusión en la morbilidad.

En Australia se llevó a cabo un proyecto llamado “No hay lugar como el hogar”, en ocho hospitales pediátricos, para el manejo ambulatorio de episodios de NFBR. Durante la pandemia de COVID 19 (junio a julio 2020) se encuestaron padres/cuidadores (n: 32) y personal de salud (n: 78) en relación a la modalidad de atención de los niños con NFBR: hospitalizado o en domicilio. El 20% de los trabajadores de la salud respondió que se sintieron “completamente seguros” y el 75% “moderadamente seguros” en cuanto a la confianza en la seguridad de la atención domiciliaria. Veinticinco (35%) encuestados informaron cambios en el manejo general de los niños con cáncer en sus propios hospitales en respuesta a la pandemia, mediante consultas a través de telemedicina, que los hizo “sentirse más cómodos” con la atención domiciliaria.

En comparación con la pre-pandemia, más de la mitad de los padres/cuidadores encuestados indicaron que estaban más preocupados por asistir al hospital por la exposición a COVID-19 en la institución, ya fuese en áreas de quimioterapia o en salas de internación, así como también se expresó mayor angustia de los niños por someterse a pruebas diagnósticas de COVID 19 para

ser hospitalizados. La pandemia actual ha contribuido a cambios en el tratamiento de los niños con cáncer que en general han mejorado la aceptabilidad del modelo de atención domiciliaria. Los autores destacaron la importancia de la seguridad, la infraestructura hospitalaria, la comunicación y el conocimiento de la evidencia como impulsores clave para aumentar la confianza de esta modalidad terapéutica⁵⁵.

La recomendación de manejo ambulatorio requiere ciertas condiciones de experiencia e infraestructura. Es fundamental que la institución cuente con capacidad de respuesta los siete días de la semana, 24 h al día y personal entrenado para atender estos pacientes. También los niños y sus familias deben estar alertados frente a signos clínicos que impliquen la necesidad de re-consultar. El tiempo de transporte desde la vivienda del paciente al hospital más cercano no debiera ser mayor a una hora. Las distintas realidades de infraestructura en América Latina hacen que esta recomendación sea muy acertada en algunos lugares de nuestro continente y discutible en otros. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

El paciente ambulatorio de bajo riesgo que reinicia fiebre deberá re-internarse para ser re evaluado y ajustar su terapia antimicrobiana (Figura 2). *Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.* Los pacientes en terapia ambulatoria que han debido reinternarse, han podido manejarse en salas generales, sin requerimientos de terapia intensiva y sin mortalidad asociada^{33,67,77-80}.

Otra opción de manejo secuencial es la indicación de terapia oral desde un inicio del episodio, con modalidad de manejo hospitalario/ambulatorio o de alta precoz. En un estudio retrospectivo, 17 pacientes con NFBR, HCs negativos y afebriles a las 24 h (independientemente del RAN) fueron manejados con levofloxacina por vía oral desde el inicio de sus episodios de NF (n: 10 pacientes) o desde las 24-48 h (n: 5) y dos pacientes nunca fueron internados. El seguimiento clínico fue telefónico con monitoreo de laboratorio cada tres días hasta que el RAN fuera mayor a 100/mm³. Sólo un paciente debió ser admitido por HC positivo para *Staphylococcus coagulasa negativa*, cumplió tratamiento y evolucionó favorablemente. Al comparar con resultados de pacientes internados previo al estudio, se comprobó una reducción de 50% en el costo por episodio de NF. El manejo ambulatorio fue preferido por la mayoría de los padres y por todos los proveedores de atención médica, en comparación con el tratamiento hospitalario tradicional⁷⁹.

Debido a que la readmisión puede ser mayor en pacientes ambulatorios tratados por vía oral *versus* los que reciben tratamiento parenteral/oral, la recomendación de tratamiento oral desde un inicio es débil^{81,82}. Se requieren estudios con mayor evidencia científica que permitan recomendar la implementación de la terapia oral de inicio en la población pediátrica.

La recomendación del grupo de expertos es hospitalizar a todos los pacientes con NF por espacio de 24-48 h, realizar estudio de virus respiratorios en muestras nasofaríngeas a través de RPC, validar que el paciente es de bajo riesgo a las 24 h de hospitalización, confirmar que los HCs son negativos y la evolución es favorable, para dar un alta precoz y continuar con terapia antimicrobiana oral o suspender la terapia antimicrobiana, de acuerdo a los parámetros señalados. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Pacientes con episodios de neutropenia febril de bajo riesgo y evolución desfavorable

Habitualmente la media de duración de la fiebre en episodios de NFBR es de dos a tres días. El fracaso de tratamiento ambulatorio en distintos estudios de pacientes con NFBR se ha traducido en que el paciente ha debido ser internado y manejado en salas generales, sin requerimientos de UCI ni mortalidad asociada^{2,7,33,60}.

En caso de evolución desfavorable, se volverá al análisis clínico y de laboratorio sugerido al ingreso, y se ajustará la terapia antimicrobiana de acuerdo a los hallazgos clínicos, de laboratorio, hematológicos, microbiológicos, moleculares y a la epidemiología de las infecciones en cada institución (Figura 2). *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Los pacientes con episodios de NFBR que persisten con fiebre en la evaluación de las 48 h y que se encuentran clínicamente estables, sin foco de infección bacteriana ni hallazgos microbiológicos, no requieren ampliar el espectro antimicrobiano empírico inicial.

En pacientes con fiebre sin foco, no se recomienda el manejo ambulatorio sino hasta que se encuentre por lo menos 24 h afebril^{7,33,60,83}. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

En pacientes con foco clínico documentado y/o microorganismo identificado, deberá ajustarse el tratamiento al foco/susceptibilidad *in vitro* del microorganismo documentado^{7,33,60}. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

El paciente con NFBR en tratamiento ambulatorio que reinicia fiebre deberá re-internarse y reiniciar evaluación y tratamiento. *Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.*

Pregunta

¿Cuáles son los factores determinantes para una suspensión segura de la terapia antimicrobiana en pacientes con episodios de neutropenia febril de alto y bajo riesgo?

La necesidad de tratamiento antimicrobiano empírico en los pacientes con NF tiene clara evidencia en la lite-

ratura médica, si bien aún queda por definir su duración óptima. La mantención de los antimicrobianos hasta la resolución de la neutropenia era la regla hasta hace unos años. En el Consenso del 2011 se recomendaba en pacientes con NFAR plantear la suspensión de antimicrobianos luego de dos días de evidenciar un RAN en ascenso y con un valor preferentemente $> 500/\text{mm}^3$ y en el grupo de pacientes con NFBR se recomendaba continuar tratamiento hasta que el RAN estuviese en ascenso, con una cifra $> 100/\text{mm}^3$.

Por otra parte, se ha evidenciado que la exposición prolongada a antimicrobianos trae aparejada una serie de efectos adversos, como toxicidad hepática o renal, resistencia antimicrobiana por presión selectiva y reacciones alérgicas, entre otros. Esto ha motivado la realización de nuevos ensayos clínicos para evaluar la suspensión de la terapia antimicrobiana en forma precoz. En estudios más recientes se ha observado que la discontinuación del tratamiento antes de la recuperación medular no aumenta la mortalidad por infecciones bacterianas. Esta estrategia se ha promovido en las guías sobre tratamiento antimicrobiano empírico en pacientes con NF de la 4^o Conferencia Europea de Infecciones en Leucemia (ECIL-4)⁴⁴, considerándose uno de los pilares para disminuir el impacto de la resistencia bacteriana por el sobreuso de antimicrobianos. *Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.*

Esta guía recomienda considerar la suspensión de terapia antimicrobiana en pacientes con NF luego de 72 h de iniciada, en episodios sin foco clínico, en pacientes con hemodinamia estable, afebriles durante al menos 48 h, independientemente del RAN y de la expectativa de duración de la neutropenia. *Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.* En estos casos, los pacientes deberían permanecer hospitalizados, bajo estricta observación por al menos 24 a 48 h adicionales, si persisten neutropénicos. Si el paciente volviese a presentar fiebre, se recomienda una detallada evaluación clínica, obtención de nuevos HCs y reinicio de terapia antimicrobiana. *Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.*

En las Guías de manejo de NF en niños con cáncer y TPH publicadas en 2017 por el Panel Internacional Pediátrico de NF, se recomienda evaluar la suspensión de terapia antimicrobiana empírica luego de 48-72 h de iniciada, en pacientes con HCs negativos, que han estado afebriles por al menos 24 h y que tienen alguna evidencia de recuperación medular^{7,84}. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

En una última revisión de Cochrane del año 2019,⁸⁵ se describe que, aunque los estudios observacionales muestran seguridad en la discontinuación de los antimicrobianos, los ensayos controlados aleatorizados muestran un aumento en la incidencia de bacteriemias e infecciones clínicamente documentadas. Si bien en esta revisión no

se observaron diferencias significativas, basado en la evidencia actual, no hay certeza suficiente de la seguridad de discontinuar tratamientos antes de que se evidencie recuperación medular. Se necesitan más estudios con buen diseño que aborden la seguridad de esta estrategia.

La recurrencia de la fiebre en pacientes que presentan recuperación medular es de aproximadamente 1% (IC 95% 0,1%-5%)^{62,86}. Por otro lado, en aquellos pacientes que persistan neutropénicos, sin evidencia de recuperación medular, la recurrencia de la fiebre es de 14 a 18%. No existe evidencia actualizada respecto a la toma de decisión de la suspensión antimicrobiana en esta situación³⁹.

Las infecciones respiratorias son una causa frecuente de fiebre en pacientes neutropénicos. Un estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado, evaluó la eficacia y seguridad de suspender el tratamiento antimicrobiano en pacientes con NF con una infección por un virus respiratorio confirmada. Los pacientes fueron evaluados al ingreso para infecciones bacterianas y virales incluyendo una RPC- *microarray* para 17 virus respiratorios. Los pacientes con HC negativos y detección de virus, afebriles, clínicamente estables, fueron randomizados a continuar o suspender su terapia antimicrobiana, luego de 48 o 72 h de tratamiento en pacientes con NFBR y NFAR respectivamente. La duración del tratamiento antimicrobiano se redujo de siete días (rango 7-9 días) a tres días (rango 3-4 días), con igual evolución clínica, sin aumento de IBI ni ingreso a UCI en quienes se supendió precozmente la terapia antimicrobiana y sin letalidad asociada en ninguno de los dos grupos². *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

En Turquía, se realizó un estudio prospectivo con el objetivo de determinar la frecuencia e influencia clínica de los virus respiratorios como potenciales agentes etiológicos en 100 pacientes con 166 episodios de NF³⁰. Se pudo definir el origen de la fiebre en 111 (67%) de los episodios detectando agentes virales en 51,8% de los mismos. Solo en seis episodios (3,6%) hubo coinfección bacteriana. Los autores concluyeron que los virus respiratorios son una causa importante de infección en niños con NF y la identificación de un virus respiratorio puede permitir la interrupción del tratamiento antimicrobiano de amplio espectro en pacientes que además tienen HCs negativos.

Otro estudio prospectivo apoyó la hipótesis de que los virus respiratorios juegan un papel importante en el desarrollo de la fiebre en niños con neutropenia y que su identificación en muestras nasofaríngeas a través de RPC aumenta el potencial de individualizar el tratamiento y reducir el uso extensivo de antimicrobianos en pacientes con NF⁸⁷. Los esfuerzos en identificar la etiología viral de los episodios de NF mediante estas técnicas moleculares permiten limitar el uso innecesario de antimicrobianos en niños con cáncer. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Factores determinantes para una suspensión segura de la terapia antimicrobiana en pacientes con episodios de neutropenia febril de alto riesgo

En pacientes con NFAR y evolución favorable a las 72 h, afebriles ≥ 24 h, con HCs negativos y evidencia de recuperación medular ($\text{RAN} > 100/\text{mm}^3$), se recomienda completar tratamiento empírico, de acuerdo a la presencia o no de foco clínico, incluyendo dentro de las alternativas el uso de antimicrobianos por vía oral. *Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.*

En pacientes con evolución favorable, que persistan con neutropenia profunda ($\text{RAN} < 100/\text{mm}^3$), no existe evidencia actualizada respecto a la toma de decisión de suspender la terapia antimicrobiana.

Se recomienda evaluar la suspensión de la antibioterapia en pacientes con NFAR que a las 72 h de tratamiento tienen evolución favorable, HCs negativos y detección de un virus respiratorio, en ausencia de otro foco clínico de infección. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Factores determinantes para una suspensión segura de la terapia antimicrobiana en pacientes con episodios de neutropenia febril de bajo riesgo

La categorización de los episodios de NF permite identificar a aquellos pacientes de bajo riesgo de IBI que podrían ser considerados para un alta temprana. En los pacientes sin foco clínico ni documentación microbiológica, diversas guías internacionales y de las instituciones recomiendan la suspensión de antimicrobianos a las 48 h, independientemente de la resolución de la neutropenia.

Se recomienda suspender la terapia antimicrobiana empírica luego de 48 h de iniciada, en pacientes con HCs negativos, que han estado afebriles por al menos 24 h y que tienen alguna evidencia de recuperación medular. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Se recomienda suspender la terapia antimicrobiana en pacientes con NFBR que a las 48 h de tratamiento tienen evolución favorable, HCs negativos y detección de un virus respiratorio, en ausencia de otro foco clínico de infección. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Diagnóstico y manejo de infección fúngica invasora

Pregunta

¿Cuáles son los parámetros clínicos para determinar alto riesgo de infección fúngica invasora (IFI)?

En el Consenso Latinoamericano del año 2011 se recomendaba iniciar estudio y tratamiento antifúngico

empírico en pacientes con NF persistente con alto riesgo de IFI³³, definidos como aquellos con: LMA, neutropenia profunda y prolongada que reciben terapia antimicrobiana de amplio espectro, pacientes con daño de la mucosa oral y presencia de lesiones de piel, los residentes en regiones con micosis endémicas, los portadores de CVC, aquellos con un proceso febril nuevo durante la recuperación de la neutropenia, con imágenes parenquimatosas sospechosas de IFI en pulmones, senos paranasales, hígado, bazo, riñones y SNC.

Las guías actuales catalogan como de alto riesgo de IFI a aquellos pacientes que persisten con fiebre y neutropenia ≥ 96 h a pesar de terapia antimicrobiana de amplio espectro,^{7,66} que tienen como enfermedad de base LMA, leucemia aguda en recaída o LLA de alto riesgo, pacientes que requieran terapia altamente mielosupresora para otras malignidades, aquellos en que se espera una neutropenia prolongada (> 10 días)⁸⁸ y los que reciben altas dosis de corticoesteroides⁸⁹. Se ha descrito que el riesgo individual de IFI está determinado además por algunos factores del hospedero, como polimorfismos genéticos de TLR2, TLR4, dectina y pentraxina⁹⁰. Por lo tanto, el riesgo de IFI se basa en factores propios del hospedero y en la enfermedad onco-hematológica de base (LMA, leucemia aguda en recaída, LLA de alto riesgo), sumados a la presencia de neutropenia profunda y prolongada, mucositis, exposición a corticoesteroides y factores epidemiológicos relacionados a micosis endémicas. Los pacientes que no cumplen con los criterios enunciados se consideran de bajo riesgo de IFI. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Diagnóstico de infección fúngica invasora: Historia clínica, examen físico, microbiología convencional, biomarcadores, biología molecular, imágenes y procedimientos

Pregunta

¿Qué características clínicas, de laboratorio, imágenes y procedimientos son útiles para identificar una causa fúngica en pacientes con NFAR persistente?

Historia clínica y examen físico

En un paciente con NFAR persistente (RAN < 500 mm³ y fiebre ≥ 96 h) los síntomas y signos clínicos que pueden hacer sospechar una IFI son:

- **Piel:** Nódulos subcutáneos palpables y lesiones maculo-papulares difusas que progresan a pústulas con necrosis central.
- **Compromiso pulmonar:** Sintomatología inespecífica, como tos y disnea, que puede evolucionar a dolor torácico y hemoptisis, por desarrollo de invasión y obstrucción arterial por émbolos fúngicos, o a neumotórax por cavitación de lesiones pulmonares.

- **Compromiso sinusal:** Congestión nasal, dolor rinossinusal u orbitario, cefalea, ceguera monocular, epistaxis, tumefacción y proptosis⁹¹, por invasión de la mucosa con infarto y extensión hacia estructuras contiguas e intracraneal.
- **Compromiso digestivo:** Disfagia, sugerente de compromiso esofágico.
- **Compromiso abdominal:** Dolor abdominal, sensibilidad a la palpación del cuadrante superior derecho, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia.
- **Compromiso urinario:** Inespecífico, desde candiduria asintomática hasta síntomas propios de un absceso renal.
- **Compromiso del Sistema Nervioso Central:** Cefalea, vómitos, convulsiones, clínicamente similar a la presentación de una meningitis bacteriana aguda⁹².

Microbiología convencional

La sensibilidad de los HCs es baja, cercana a 50% para *Candida* spp, entre 10 y 40% para *Fusarium* spp. y menos de 10% para otros hongos filamentosos.⁹³ El cultivo convencional es el único método que permite la identificación de especie y la determinación de la susceptibilidad antifúngica. El uso de frascos de HCs automatizados es suficiente para el potencial crecimiento de la mayoría de las especies fúngicas. La incubación de los HCs debe ser prolongada, durante diez días, para aumentar su rendimiento.

Se recomienda obtener HCs centrales y periféricos, en frascos de HCs automatizados e incubarlos durante 10 días. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Adicionalmente, la sensibilidad de la histología y del análisis micológico de muestras obtenidas por broncoscopia es cercana a 50% para hongos filamentosos⁹².

Se recomienda realizar cultivos con búsqueda de hongos en tejidos o líquidos estériles según sospecha clínica. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

La espera del resultado del cultivo puede retrasar el inicio de un tratamiento antifúngico adecuado y se ha asociado a mayor mortalidad⁹⁴, por lo que si existe un alto grado de sospecha de una IFI, se recomienda inicio de terapia antifúngica una vez obtenidas las muestras adecuadas. *Recomendación basada en consenso de expertos.*

Biomarcadores

Su uso en el diagnóstico precoz de IFI en pediatría es complementario a la evaluación clínica, imágenes, microbiología convencional y biología molecular. Los biomarcadores disponibles actualmente son galactomanano (GM) y 1-3 β -d glucano (BDG).

Galactomanano sérico

La detección de GM por ensayo de inmunoanálisis (EIA) es un método bien establecido para el diagnóstico

de aspergilosis invasora⁹⁵. El anticuerpo monoclonal EB-A2 se utiliza en un ELISA tipo sándwich doble para detectar una cadena lateral antigénica de β -1,5-galactofuronosil con un núcleo lineal de manano con enlaces α 1,2 y α 1,6. Estudios de inicios de la década del 2000 confirmaron la validación de un índice de GM de 0,5 en suero como umbral de positividad^{96,97}. Una revisión sistemática posterior concluyó que los valores de corte y las características operativas del ensayo en niños y adultos son similares⁹⁸. En estudios pediátricos se ha informado especificidad (E) de $> 87\%$ y sensibilidad (S) de hasta 100% para aspergilosis invasora probada y/o probable⁹⁹. Su uso debe limitarse a poblaciones pediátricas con una alta probabilidad de IFI por hongos filamentosos. El GM en pacientes pediátricos con cáncer o receptores de TPH ha mostrado S y E muy variables, con VPP consistentemente alto¹⁰⁰.

Si bien existe discusión sobre la utilidad de las determinaciones de GM sérico seriado como rutina de seguimiento en niños con NF⁷, sí se recomienda su determinación seriada en casos de NF persistente y alto riesgo de IFI^{66,101,102}. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.**

Un estudio reciente en población pediátrica realizado en Chile demostró la utilidad de las mediciones seriadas de GM sérico que, al presentar una variación de al menos 0,3 se asociaba significativamente a una modificación del tratamiento antifúngico en pacientes con NFAR persistente¹⁰².

Es necesario tener en consideración que ciertos factores, como la ingesta de algunos alimentos que contengan mananos y la administración de piperacilina/tazobactam pueden dar falsos positivos y también pueden existir reacciones cruzadas con infecciones por otros hongos como *Penicillium chrysogenum*, *P. digitatum*, *Rhodotorula rubra*, *Paecilomyces variotii* y *Fusarium* spp¹⁰³.

Galactomanano en lavado broncoalveolar (LBA)

En pacientes con NFAR e infiltrados pulmonares, se recomienda realizar determinación de GM en suero y en LBA, utilizando un valor de corte en suero de 0,5 y en LBA de 1,0, combinación que es útil para un diagnóstico temprano de IFI, con S de 93% y E de 95%^{101,104}. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.**

1-3 β -D-Glucano

El BDG es un polisacárido de glucosa de la pared celular integral de la mayoría de los hongos. La determinación de BDG detecta *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp., *Saccharomyces cerevisiae*, *Acremonium*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii* y *Pneumocystis jirovecii*. El ensayo de BDG no detecta *Cryptococcus* ni la forma de levadura

de *Blastomyces dermatitidis*, así como tampoco *Absidia*, *Mucor* y *Rhizopus*, que no producen BDG.

Hay pocas publicaciones sobre la utilidad de la prueba de BDG para el diagnóstico de IFI en pediatría. Un estudio retrospectivo reciente de 118 niños, que incluyó 790 muestras de suero, examinó el BDG con un corte de ≥ 80 pg/ml utilizando el ensayo de Fungitell® como vigilancia de la IFI en pacientes con neutropenia¹⁰⁵, con una S y E de 75 y 56%, respectivamente. La E aumentó a 90% cuando se obtuvo dos resultados positivos de la prueba. Se necesitan estudios de investigación adicionales con adecuadas cohortes pediátricas de pacientes en riesgo de IFI para definir mejor el umbral óptimo de positividad.

Debido a los datos limitados sobre este ensayo en niños, no existen recomendaciones definitivas en guías pediátricas para su uso rutinario, donde la recomendación es en contra del uso de BDG¹⁰¹. **Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia**

Biología molecular

Existe la posibilidad de determinar RPC universal panfúngica, RPC de *Candida* spp. y RPC de *Aspergillus* spp, además de T2 *Candida* spp.

Los estudios con RPC panfúngica y con RPC de *Candida* spp han mostrado una amplia variación de S y E en el diagnóstico de IFI en general y de candidiasis invasora en particular. No se recomienda su uso por la falta de datos en pediatría^{7,106}. **Recomendación débil, baja calidad de evidencia.**

La RPC de *Aspergillus* spp. se incluye en las recomendaciones de la EORTC/MSG^{95,107}. Dos estudios pediátricos han informado sobre su alto valor predictor negativo (VPN) en pacientes hemato-oncológicos con alto riesgo de aspergilosis invasora. Se recomienda su uso en muestra de LBA y en tejidos, en lugares donde esté disponible y haya sido adecuadamente validada. **Recomendación débil, baja calidad de evidencia.**

T2 *Candida*

La T2 *Candida* es un método diagnóstico cualitativo molecular en muestras de sangre, que utiliza resonancia magnética (RM) y nanopartículas. Permite detectar las cinco especies más comunes de *Candida* spp: *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* y *C. krusei*, en menos de cinco horas con un límite de detección de 1-3 ufc/ml.⁹⁵ En un estudio multicéntrico prospectivo se demostró una S de 91% y E de 98%¹⁰⁸. La utilidad del T2 *Candida* en candidemia depende de la prevalencia de la enfermedad. En contextos clínicos de alta prevalencia es altamente útil, pero en contextos con baja prevalencia su VPP no es suficiente¹⁰⁹. No hay evidencia del uso de este examen en pacientes pediátricos con NF.

Imágenes y procedimientos

Ecografía abdominal

Es el método inicial de elección en la evaluación del compromiso abdominal ante la sospecha de IFI, dado sus ventajas: fácil acceso, no irradia al paciente, no requiere sedación¹⁰⁸. Sus hallazgos son concordantes con la tomografía axial computada (TAC) y la RM. Realizada con transductor de alta resolución tiene S para detectar microabscesos fúngicos. Existen cuatro patrones ecográficos que sugieren IFI, tanto en tejido hepático como esplénico: *Rueda sobre rueda*, lesión redondeada dentro de tres capas, que corresponde a un anillo hipoecogénico de fibrosis con área intermedia hiperecogénica inflamatoria y un nido central hipoecogénico de necrosis; *Ojo de buey*, lesión con un nido central ecogénico rodeado por un anillo hipoecogénico; *Nódulo hipoecogénico*, que es el hallazgo más común pero menos específico y *Foco ecogénico*, con grados variables de sombra acústica, de aparición tardía en el desarrollo de la infección¹¹⁰. El compromiso renal es menos frecuente, puede mostrar microabscesos o bolas fúngicas, obstrucción del tracto urinario e hidronefrosis¹¹¹.

La falta de hallazgos ecográficos sugerentes no descarta una IFI, considerando la escasa respuesta inflamatoria y poca capacidad de focalización de una infección en pacientes neutropénicos.

Se recomienda realizar precozmente ecografía abdominal en todos los pacientes con NFAR y sospecha de IFI. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Tomografía axial computada pulmonar

La TAC de tórax es la imagen de referencia para el diagnóstico de aspergilosis pulmonar, en especial la técnica de alta resolución de corte fino (cortes 0,25-1 mm). Tiene mayor S y E que la radiografía de tórax, especialmente al inicio del cuadro clínico. Su indicación en forma precoz ayuda a demostrar la causa de la fiebre, incluso antes de la positividad de biomarcadores como GM, y ha demostrado que se relaciona con un inicio más oportuno de la terapia antifúngica, lo que mejoraría la sobrevida⁹³.

Se recomienda realizar precozmente TAC pulmonar de corte fino, sin contraste, en el paciente con alto riesgo de IFI. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Los hallazgos típicos son nódulos, lesiones de consolidación pulmonar e infartos en cuña. Existen algunos hallazgos a la TAC que sin ser patognomónicos, se consideran altamente sugerentes de aspergilosis pulmonar, como el *signo del halo*, correspondiente a un nódulo rodeado de un perímetro de opacidad en vidrio esmerilado, que representa zonas de hemorragia secundarias a la angioinvasión y se ve principalmente en pacientes neutropénicos, y la aparición de *creciente aérea*, que es un signo más tardío en la evolución y refleja la cavitación

de nódulos asociada a la recuperación de la neutropenia, sugiriendo enfermedad invasora. También puede presentarse el *signo del halo invertido*, que corresponde a una opacidad central en vidrio esmerilado con un anillo de consolidación circundante, más frecuente en casos de mucormicosis. Otras lesiones vistas en etapas más precoces de la infección, previo a la aparición de nódulos, corresponden a bronquiectasias y a árbol en brote¹¹². Las guías de manejo de aspergilosis de la IDSA 2016 no recomiendan el uso de contraste IV en forma rutinaria en la realización de TAC pulmonar⁹³.

TAC de senos paranasales

Se recomienda efectuarla frente a la sospecha de una rinosinusitis fúngica, a pesar de su baja E. Dentro de los hallazgos, el más frecuente (80-100%) es el engrosamiento de la mucosa sinusal comúnmente unilateral. La infiltración de la grasa periantral del seno maxilar es un hallazgo común y específico. Las áreas más afectadas son el cornete medio, senos maxilares, celdillas etmoidales y seno esfenoidal. Signos de enfermedad avanzada como erosión ósea o invasión de piel, de órbita o intracraneal tienen mayor E, pero son tardíos. La ausencia de compromiso inflamatorio sinusal tiene alta S y VPN¹¹³. Un estudio doble ciego permitió proponer un modelo predictor de rinosinusitis fúngica, que analiza el compromiso de siete zonas: grasa periantral, fosa pterigopalatina, ducto nasal, saco lacrimal, órbita, septum (ulceración) y hueso (erosión ósea). El modelo mostró una S de 95%, E de 86% VPP de 87% y VPN de 85%¹¹⁴.

No se recomienda realizar TAC de senos paranasales en forma rutinaria en niños con NFAR persistente, sino sólo en pacientes sintomáticos con clínica sugerente de foco rinosinusal. *Recomendación débil, baja calidad de evidencia.*

Estudios con RM han demostrado que sería superior en la diferenciación de edema *versus* mucus y en la caracterización, tanto de la invasión colateral, como de zonas de isquemia¹¹⁵, siendo un examen de más difícil acceso comparado con TAC en la globalidad de los hospitales de América Latina.

Ecocardiografía

La endocarditis por agentes fúngicos es una complicación poco frecuente y de alta letalidad. El principal agente causante es *Candida* spp, seguido de *Aspergillus* spp. Dentro de los factores de riesgo en pacientes con NFAR están el uso de CVC, uso de antimicrobianos de amplio espectro y la inmunosupresión secundaria.

En los pacientes con NFAR persistente es recomendable realizar una ecocardiografía transtorácica (ETT), que juega un rol fundamental considerando la naturaleza inicial y oculta de una endocarditis por *Candida* spp.^{116,117} en busca de hallazgos como masa intracardiaca oscilante en una

válvula o estructura de soporte, en el trayecto de *jets* regurgitantes en ausencia de explicación anatómica, presencia de un absceso miocárdico y desarrollo de regurgitación valvular. *Recomendación débil, baja calidad de evidencia.*

En los pacientes con un alto índice de sospecha de endocarditis, que tienen ETT negativa, se recomienda evaluación con ecocardiografía transesofágica¹¹⁷. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Fondo de ojo

El compromiso ocular fúngico puede presentarse como coriorretinitis o endoftalmitis secundaria a diseminación hematógena^{118,119}. El agente causal más frecuente es *Candida* spp. Distintos estudios han registrado un descenso en su incidencia en la última década^{118,119}. El compromiso ocular por *Candida* spp puede ser asintomático y de evolución favorable o llevar a la pérdida de función visual, por lo que estos pacientes deben tener un control oftalmológico estricto¹¹⁹. La confirmación de compromiso ocular determinará el tipo y duración de la terapia antifúngica. En los casos en que la evaluación oftalmológica inicial sea negativa debe repetirse según la evolución clínica y recuperación hematológica del paciente.

Se recomienda realizar fondo de ojo en la evaluación de todo paciente con NFAR y alto riesgo de IFI. *Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.*

Nasofibroscopía

La rinosinusitis fúngica es una complicación poco frecuente y grave, que puede evolucionar a forma fulminante con alta letalidad asociada y requiere un diagnóstico precoz para un tratamiento oportuno. El factor predisponente más común es la neutropenia profunda¹²⁰. Los agentes etiológicos más frecuentes son *Aspergillus* spp. y *Mucor*, seguido de otros géneros como *Alternaria* y *Fusarium*^{114,121}.

Clínicamente puede manifestarse en forma aguda con rinorrea, congestión nasal, edema, dolor facial, epistaxis y cefalea. Oftalmoplegia, proptosis, parestesias u otras parálisis de nervios craneales son manifestaciones de enfermedad avanzada. Ante la presencia de cualquiera de estos signos se recomienda como enfrentamiento inicial la evaluación por Otorrinolaringología con la realización de una nasofibroscopía, incluso previo al estudio imagenológico, en busca de hallazgos sugerentes de compromiso rinosinusal, como cambios de coloración de la mucosa nasal (desde la palidez al oscurecimiento por isquemia), presencia de úlceras, costras o zonas necróticas que reflejen el compromiso de la vasculatura. *Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.*

Se recomienda tomar biopsia y cultivos ante el hallazgo de lesiones en la nasofibroscopía, incluyendo tejido óseo y no solamente mucosa^{113,121}. *Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.*

Terapia antifúngica empírica, preemptive y de casos confirmados

Pregunta

¿Cuándo y con qué medicamento iniciar terapia antifúngica empírica, preemptive o de casos confirmados?
¿Cuándo suspender el antifúngico?

Terapia antifúngica empírica o pre emptive

Las guías actuales sugieren iniciar tratamiento antifúngico empírico en pacientes con NF persistente (≥ 96 h) y alto riesgo de IFI, que no responden a terapia antimicrobiana de amplio espectro^{7,62}. El punto de corte de ≥ 96 h se basa en guías de pacientes adultos y considerando que hay escasos datos pediátricos es razonable recomendar una aproximación similar en niños⁶⁰. En pacientes con NF persistente y bajo riesgo de IFI no está indicado iniciar terapia antifúngica empírica^{7,62}. Esta recomendación se basa en un estudio pediátrico prospectivo aleatorizado donde el tratamiento antifúngico empírico no mostró beneficio en sobrevida, resolución de la fiebre ni presencia de IFI¹²².

A diferencia del tratamiento empírico, que implica iniciar terapia antifúngica a todos los pacientes con NF persistente y alto riesgo de IFI, la aproximación con terapia *preemptive* comprende una completa evaluación diagnóstica que incluye un exhaustivo análisis clínico, de laboratorio, uso de biomarcadores, estudio microbiológico, molecular e imágenes en pacientes con NF persistente y alto riesgo de IFI, e implica iniciar terapia antifúngica en pacientes que además de tener una NFAR persistente tienen algún otro hallazgo sugerente de IFI en el análisis mencionado^{1,123-125}.

En pacientes pediátricos, hay dos estudios publicados de terapia *preemptive*; uno hecho en Italia, que comparó terapia empírica *versus preemptive* en pacientes con bajo riesgo de IFI, en que la terapia empírica no mostró beneficio adicional¹²²; y un estudio hecho en Chile, prospectivo aleatorizado, que incluyó 149 niños con cáncer y episodios de NFAR persistente, que fueron randomizados a recibir terapia empírica (73) o terapia *preemptive* (76). En este estudio, 32/76 (42%) de los pacientes de la rama *preemptive* recibieron terapia antifúngica; el restante 58% no recibió terapia antifúngica pese a tener NFAR persistente. La mediana de días de terapia antifúngica fue de 11 días en la rama empírica y de 6 días en la rama *preemptive*, sin diferencias significativas en mortalidad, porcentaje de niños que desarrollaron IFI, días de fiebre y días de hospitalización. Los autores concluyen que en pacientes con NFAR persistente, la terapia *preemptive* es igualmente efectiva que la terapia empírica y disminuye significativamente el uso de antifúngicos¹.

Considerando la evidencia actual, se recomienda que en los hospitales que cuenten con apoyo diagnóstico

completo y oportuno, se maneje a los pacientes con terapia *preemptive*. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*. En caso contrario, se sugiere seguir con el enfrentamiento de terapia empírica. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*.

Terapia antifúngica indicada

Al usar terapia empírica o *preemptive*, se recomienda utilizar un fármaco fungicida, como caspofungina (dosis de carga 70 mg/m², máximo 70 mg/día, luego dosis de mantención 50 mg/m²/día, máximo 50 mg/día) o anfotericina B liposomal (3 mg/kg/día)¹²⁶. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*.

Esta recomendación se basa en ensayos clínicos aleatorizados que muestran que caspofungina es igualmente efectiva que anfotericina B liposomal¹²², y que anfotericina liposomal es menos tóxica que anfotericina deoxicolato. Un metaanálisis reciente apoya el tratamiento con equinocandinas, aunque concluye que se requieren más estudios para determinar el mejor antifúngico empírico¹²⁷. En caso de que la IFI tenga de la localización en SNC, se prefiere el uso de anfotericina B liposomal, por la mala penetración de las equinocandinas a este compartimiento (ver sección Infecciones del SNC).

Se recomienda no usar anfotericina B deoxicolato en niños con cáncer y NF, considerando su toxicidad^{7,62}. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*.

Término de la terapia antifúngica

No existen ensayos clínicos aleatorizados que se refieran al término de la terapia antifúngica empírica. Consensos de expertos recomiendan mantener tratamiento antifúngico empírico, incluso en ausencia de IFI, en pacientes de alto riesgo hasta su recuperación medular (RAN $\geq$ 500 céls/mm³)^{7,62}.

Como Consenso Latinoamericano, recomendamos suspender la terapia antifúngica empírica cuando se haya descartado la IFI y frente a la evidencia de algún indicio de recuperación medular. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*.

En pacientes en que se inició terapia *preemptive*, por sospecha fundamentada de IFI, se recomienda tratar de acuerdo con el diagnóstico de IFI probada/probable, con la localización y el tipo de infección. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*.

Tratamiento de casos confirmados

Pregunta

¿Cuál es la terapia de elección para candidemia/candidiasis invasora en pacientes neutropénicos?

Los agentes fungicidas (equinocandinas o anfotericina B liposomal) son preferibles a los fungistáticos (triazoles)^{66,128}.

Caspofungina es la equinocandina de elección frente a *Candida* spp. en el paciente pediátrico con NF. Se sugiere utilizar dosis de carga de 70 mg/m², máximo 70 mg/día y una dosis de mantención de 50 mg/m²/día, máximo 50 mg/día. Anfotericina B liposomal, polieno fungicida, es activa a dosis de 3 mg/kg/día frente a *Candida* spp., excepto *Candida lusitanae*.

Caspofungina es la primera opción, considerando su perfil de seguridad más favorable en relación a anfotericina B liposomal^{126,129,130}. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*.

La duración recomendada de tratamiento es de 14 días después de que los HCs están negativos y haya resolución de signos atribuibles a la candidemia. Para candidiasis invasora con compromiso de tejidos, la duración del tratamiento se define por el sitio, la respuesta del paciente y la resolución de las imágenes^{66,126,128,129,131}.

Otros puntos importantes en el manejo incluyen el control de la fuente, el drenaje quirúrgico (cuando sea apropiado), la disminución de la inmunosupresión y el retiro de CVC cuando sea posible¹²⁹.

Pregunta

¿Cuál es la terapia antifúngica de elección para aspergilosis invasora en pacientes neutropénicos?

Frente al diagnóstico de aspergilosis probada, probable o posible, el tratamiento de elección es voriconazol⁹³. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*. Un ensayo clínico aleatorizado comparó voriconazol con anfotericina B deoxicolato, demostrando mejor sobrevida a las 12 semanas en el grupo tratado con voriconazol (71 vs 58%), lo cual es la base de esta recomendación⁹⁶.

La farmacocinética de voriconazol en niños no es lineal, es compleja y aún no se comprende por completo. Las dosis sugeridas en niños $\geq$ 12 años son 9 mg/kg/dosis cada 12 h IV por las primeras 24 h y luego continuar con 8 mg/kg/dosis cada 12 h IV, monitorizando su concentraciones plasmáticas basales (rango entre 1-6 μ g/mL), respuesta a tratamiento y eventos adversos.^{132,133} En los pacientes bajo 12 años de edad, se recomienda la misma dosis, fraccionada cada 8 h¹³⁴. Otra alternativa es emplear anfotericina B liposomal, a dosis de 3 mg/kg/día en pacientes con toxicidad hepática o interacciones farmacológicas con azoles⁹³. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*.

Hay limitados ensayos clínicos sobre terapia combinada. Un estudio de 454 pacientes adultos con cáncer hematológico evaluó la superioridad de la terapia combinada de voriconazol más anidulafungina *versus* voriconazol como terapia única. La mortalidad a las seis semanas mostró una tendencia a ser menor en pacientes con terapia combinada, sin alcanzar significancia estadística (19,3 vs 27,5%, P = 0,87)¹³⁵.

Es consenso de expertos el considerar la terapia combinada de voriconazol más una equinocandina en pacientes con enfermedad persistente y grave, basándose en una posible sinergia entre azoles y equinocandinas^{93,136}.

La duración del tratamiento no está bien establecida y depende del paciente, especialmente considerando intensidad de la inmunosupresión, profundidad y duración de la neutropenia, foco clínico, resolución de las imágenes y curva de GM. Se recomienda realizar tratamiento por seis a 12 semanas, dependiendo de la gravedad, extensión y resolución de la enfermedad^{93,136}. Se enfatiza la relevancia que tiene en el manejo de la aspergilosis invasora el control de la fuente, el drenaje quirúrgico (cuando sea apropiado) y la disminución de la inmunosupresión.

Pregunta

¿Cuál es la terapia antifúngica de elección en mucormicosis?

De manera independiente de la edad, el pronóstico de la mucormicosis depende fundamentalmente de la oportunidad del diagnóstico, la precocidad de la intervención quirúrgica (que se repetirá todas las veces que sea necesario) y del inicio rápido del tratamiento antifúngico. Anfotericina B liposomal, posaconazol e isavuconazol son los agentes más potentes *in vitro*. Actualmente no se dispone de puntos de corte de referencia para concentración inhibitoria mínima (CIM) validada para ninguno de estos fármacos; por lo tanto, no es posible evaluar la susceptibilidad *in vitro* para estos agentes¹³⁷.

Las recomendaciones para el tratamiento de la mucormicosis incluyen anfotericina B liposomal como primera elección, en dosis de 5 mg/kg. En pacientes con compromiso del SNC se sugieren dosis más elevadas, de 10 mg/kg^{138,139}. Como segunda línea, en pacientes ≥ 13 años, se recomienda posaconazol, a dosis de carga de 400 mg cada 12 h las primeras 24 h y luego 200 mg cada 8 h. Se recomienda realizar tratamiento por seis a 12 semanas, dependiendo de la gravedad, extensión y resolución de la enfermedad^{66,138}. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

No hay datos definitivos que orienten al uso de terapia antifúngica combinada en estos pacientes. Los datos limitados apoyan combinaciones de polienos y azoles o polienos más equinocandinas. La terapia combinada se puede administrar de manera racional debido a la falta de mayor toxicidad con un beneficio posible pero no comprobado¹³⁸.

Pregunta

¿Cuál es la terapia antifúngica de elección en fusariosis?

Hay escasos datos sobre el tratamiento de fusariosis en niños que permitan abordar estrategias basadas en

evidencia, por lo que las recomendaciones pediátricas específicas sobre el tratamiento de la fusariosis invasora se basan principalmente en las experiencias de adultos¹⁴⁰.

Aunque no se dispone de puntos de corte de CIM para *Fusarium* spp., en general todos los antifúngicos han mostrado pobre actividad *in vitro*, siendo anfotericina B el fármaco que muestra menor CIM^{141,142}. En pacientes inmunocomprometidos, voriconazol, anfotericina B deoxicolato, anfotericina B liposomal y varias combinaciones han sido reportadas con éxito variable. En la última década se ha reportado mayor sobrevida de pacientes con fusariosis invasora en relación al uso más frecuente de voriconazol o de terapias combinadas¹⁴³.

Se recomienda utilizar como primera línea voriconazol, 9 mg/kg/dosis IV cada 12 h las primeras 24 h y luego 8 mg/kg/dosis cada 12 h IV en mayores de 12 años; se indicará la misma dosis, administrada cada 8 h, en pacientes ≤ 12 años. Como segunda línea se recomienda anfotericina B liposomal, 3-5 mg/kg/día por vía IV. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

La terapia combinada de voriconazol más anfotericina B liposomal se usa con frecuencia en el tratamiento de la fusariosis invasora debido a la gravedad de la enfermedad, dificultades para lograr concentraciones de voriconazol dentro del rango objetivo, y porque las CIM para azoles y polienos suelen ser altas. La terapia combinada inicial con descalación a monoterapia de manera temprana es recomendada en las circunstancias previamente mencionadas¹⁴⁴.

Adicionalmente al tratamiento antifúngico, el manejo óptimo de los pacientes con fusariosis incluye el desbridamiento quirúrgico de los tejidos infectados, la remoción de catéteres, cuando se constata su infección, la disminución de la inmunosupresión y eventualmente el uso de transfusiones de granulocitos¹⁴⁵.

Análisis de los principales focos clínicos de infección

Pregunta

¿Qué estudio de diagnóstico y qué terapia se recomienda en pacientes con sospecha de enterocolitis neutropénica?

La enterocolitis neutropénica, también conocida como tiflitis o síndrome ileocecal, es una condición clínica seria y potencialmente fatal, que se presenta en pacientes inmunocomprometidos, especialmente oncológicos en tratamiento con quimioterapia^{146,147}. La frecuencia en niños es desconocida, variando desde 0,4 hasta 9,3%, dependiendo de la publicación, criterios de inclusión y del período analizado. La tasa de mortalidad, que alcanzaba a 50-100% en la década de los 80 ha disminuido en los últi-

mos años a cifras cercanas a 2% debido a los avances en su identificación más temprana y manejo más oportuno¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Los factores de riesgo más significativos en diferentes estudios son la enfermedad de base, especialmente LMA, LLA, TPH, mucositis, neutropenia profunda y haber recibido quimioterapia en las dos semanas previas¹⁴⁶.

Patogénesis: La mucositis resulta de un efecto secundario de la neutropenia profunda causada por la quimioterapia en pacientes con neoplasias hematológicas y post TPH. Este daño de la barrera mucosa comprende cuatro fases:

- Primera fase o inflamatoria/vascular caracterizada por inducción de citoquinas pro-inflamatorias tales como IL-1 y FNT- α , debido a los medicamentos citotóxicos, mientras las células epiteliales todavía están intactas
- Segunda fase o epitelial que coincide con la neutropenia en la que las células cesan la división y mueren
- Tercera fase o de necrosis y ulceración del intestino con translocación bacteriana o de sus productos al torrente sanguíneo coincidiendo con bacteriemia, falla orgánica múltiple y letalidad y,
- Cuarta fase o de curación con recuperación de la neutropenia y de la mucosa.

La infiltración por células neoplásicas puede jugar un papel en la ulceración y perforación, especialmente en zonas con poca vascularización como el íleon terminal¹⁵¹.

En relación con la etiología, los microorganismos aislados en especímenes quirúrgicos incluyen bacilos gramnegativos entéricos fermentadores y no fermentadores, como *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp, *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas* spp, *Acinetobacter* spp, bacilos grampositivos como *Clostridioides difficile* y hongos, específicamente *Candida* spp. Estos microorganismos pueden detectarse como agentes únicos o como una combinación de ellos, con patrones de susceptibilidad acorde a la epidemiología de cada institución^{146,147}.

Las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas y ocurren dentro de las dos semanas posteriores a los ciclos de quimioterapia con la siguiente frecuencia: fiebre (75-100%), dolor abdominal difuso o localizado (90%), distensión abdominal (66%), diarrea (55-90%), vómitos (49-83%) y ocasionalmente, constipación (5%). Los hallazgos al examen clínico pueden ser sutiles con progresión en el tiempo y empeoramiento durante la recuperación de la neutropenia siendo posibles las siguientes complicaciones: sangrado leve a intenso, con compromiso hemodinámico; signos de irritación peritoneal con desarrollo de sepsis y deterioro progresivo indicativos de perforación intestinal; formación de abscesos y síndrome de compartimiento abdominal^{147,149,150,152-154}.

No existe consenso en los criterios diagnósticos. Se requiere de una historia clínica detallada y un cuidadoso examen físico que brinden un alto índice de sospecha en

pacientes con factores de riesgo. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Se recomienda realizar HCs, coprocultivo, detección molecular de enteropatógenos en deposiciones, incluyendo estudio de *C. difficile* en casos con expresión clínica compatible, sumado a imágenes, que son las herramientas más confiables para el diagnóstico y el pronóstico. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*^{146,147}.

El uso de panel de RPC múltiple gastrointestinal puede orientar hacia la identificación de algunas etiologías infecciosas específicas causantes de cuadros de diarrea, con o sin neutropenia asociada; sin embargo, su interpretación se dificulta debido a que algunos agentes infecciosos pueden persistir por tiempo prolongado sin relación temporal clara con el episodio y, por lo tanto, su significado clínico dependerá del análisis individual de cada caso.

La detección de múltiples agentes puede ser de interpretación compleja y requiere un análisis individual para dar valor a los resultados¹⁵⁵. *Recomendación débil, baja calidad de evidencia.*

En caso de detección única de *C. difficile* en un paciente con foco clínico compatible, se puede considerar su papel etiológico en la colitis neutropénica y se deberá iniciar el manejo específico¹⁵⁶. El diagnóstico puede basarse en método molecular de amplificación de ácido nucleico (GenXpert toxina B o RPC múltiple) o en la detección de la toxina por inmunoensayo disponible, siguiendo el algoritmo de secuencia múltiple según las guías IDSA para infección por *C. difficile*¹⁵⁶.

En relación con una posible infección por CMV en el contexto de la enterocolitis neutropénica, es infrecuente durante los períodos de neutropenia en pacientes pediátricos oncológicos, con excepción de los receptores de TPH. Se sugiere sospechar CMV en períodos de linfopenia prolongada en el manejo de pacientes con cáncer hematológico¹⁵⁷.

Imágenes

La radiografía simple de abdomen tiene un valor limitado por la baja S de ciertos hallazgos inespecíficos como falta de gas distal, especialmente en el cuadrante inferior derecho, distensión de asas o íleo, gas intramural en el sitio del ciego o en otras áreas del colon u obstrucción intestinal. *Recomendación débil, baja calidad de evidencia.*

La ecografía abdominal es útil al demostrar el engrosamiento de la pared intestinal ≥ 3 mm en el área ileocecal, inflamación transmural, ascitis, o la presencia de masa redondeada con ecos centrales y periferia hipocogénica amplia, siendo un examen práctico en el diagnóstico y en el seguimiento a la respuesta terapéutica. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

La ecografía tiene claras ventajas en pediatría, como

su accesibilidad y ausencia de radiación, con la debilidad de ser operador dependiente. McCarville MB y cols., resaltan el valor de la ecografía abdominal y la consideran como una herramienta diagnóstica de primera línea, basados en la experiencia de una cohorte de 92 niños con patología oncológica que desarrollaron tiflitis/colitis entre 1990 y 2001. Describen que el engrosamiento de la pared intestinal ≥ 3 mm se correlaciona mejor con la duración de los síntomas de tiflitis que la TAC, permite con técnica de alta resolución la visualización de capas individuales de la pared intestinal denominada “firma del intestino”, puede ser realizada en la cama del paciente con buena tolerancia y tiene el gran beneficio de proteger al paciente de la exposición a radiación ionizante^{153,158}. La TAC permite diferenciar otras patologías y detecta complicaciones como perforación, colecciones o neumatos; debe reservarse como segunda línea diagnóstica para pacientes con signos y síntomas clínicos que sugieren complicaciones intra-abdominales y que puedan requerir manejo quirúrgico o en casos en que los hallazgos de la ecografía no sean concluyentes y persista la sospecha clínica¹⁵⁸.

El engrosamiento de la pared intestinal ≥ 4 mm evaluado por TAC en cualquier segmento intestinal, por al menos 30 mm de longitud, es un hallazgo de apoyo a la sospecha clínica de enterocolitis neutropénica. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*^{147,159}.

Nesher y Rolston propusieron criterios diagnósticos que aún no han sido validados pero pueden ser de utilidad en la práctica clínica, donde destaca la presencia de fiebre, neutropenia, dolor y distensión abdominal, diarrea y sangrado intestinal bajo¹⁴⁶, sumado al engrosamiento de la pared intestinal ≥ 3 mm por ecografía o ≥ 4 mm por TAC en cualquier segmento, por una extensión mínima de 30 mm de longitud^{153,158}.

Terapia

No se han desarrollado guías de manejo para colitis neutropénica y este aspecto no fue incluido en la guía previa de NF de 2011¹⁶⁰. El manejo en niños se basa en medidas de soporte como el reposo intestinal y nutrición parenteral si se requiere, más el uso de antimicrobianos de amplio espectro basado en β -lactámicos solos o combinados, con cobertura para bacterias aerobias y anaerobias gramnegativas y grampositivas (cefazidima/amikacina o cefepime más metronidazol o piperacilina/tazobactam o meropenem en casos que se justifique por la gravedad del paciente y la epidemiología de las infecciones en cada institución). *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*.

Igualmente, es importante la identificación y manejo de complicaciones asociadas como anemia, trombocitopenia o coagulopatías.

Las recomendaciones específicas en el uso de terapia

antifúngica con equinocandinas, se basan en el grado de mucositis e intensidad y duración de la neutropenia, que aumentan el riesgo de candidemia. *Recomendación débil, baja calidad de evidencia*.

Algunos pacientes pueden requerir cirugía de urgencia por complicaciones asociadas como perforación o sangrado, la cual ensombrece el pronóstico por los múltiples factores de riesgo y comorbilidades asociadas. Es recomendable evitar la cirugía cuando esto sea posible. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*^{146,147}.

Pregunta

¿Qué estudio de diagnóstico y qué terapia se recomiendan en pacientes con sospecha de compromiso pulmonar?

Los síntomas y signos de infección respiratoria baja son inespecíficos en los pacientes con cáncer, considerando su pobre respuesta inflamatoria, particularmente en los periodos de neutropenia. La radiografía de tórax (Rx) tiene baja S y bajo VPN para el diagnóstico de infección respiratoria baja^{161,162}.

La TAC de tórax se debe anticipar al deterioro clínico en pacientes con fiebre inexplicada, con síntomas y signos de compromiso respiratorio, con infiltrados inespecíficos en la Rx, o que tengan alta sospecha de infección fúngica pulmonar por presentar NF persistente a pesar del uso de antimicrobianos adecuados. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*^{14,163,164}.

Lavado broncoalveolar

La fibrobroncoscopia con LBA es la herramienta diagnóstica de elección y está indicada especialmente en pacientes con infiltrados refractarios y difusos, en aquellos con compromiso pulmonar de etiología desconocida o de probable etiología fúngica o en los que tienen etiología viral o bacteriana detectada y que han tenido una evolución desfavorable. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*. Se debe efectuar oportunamente y realizar estudio citológico, tinciones (Gram, Ziehl-Neelsen, Kinyoun, tinciones para hongos (KOH, blanco de calcofluor, azul de lactofenol, metenamina de plata, PAS), cultivos para bacterias, micobacterias y hongos, determinación de GM y RPC para virus, bacterias atípicas y hongos (Figura 3).

Como alternativa, se sugiere realizar biopsia pulmonar por toracoscopia, a cielo abierto, o trasbronquial en caso de no identificarse causa microbiana a través de LBA, en pacientes que presenten infiltrados refractarios. Esto podría confirmar el diagnóstico de infección por micobacterias, *Aspergillus* spp., *P. jirovecii* u otros hongos^{165,166}.

En muestra de tejido obtenido por biopsia se recomienda realizar tinción de Giemsa, detección de anticuerpos por inmunofluorescencia y detección por RPC para *P.*

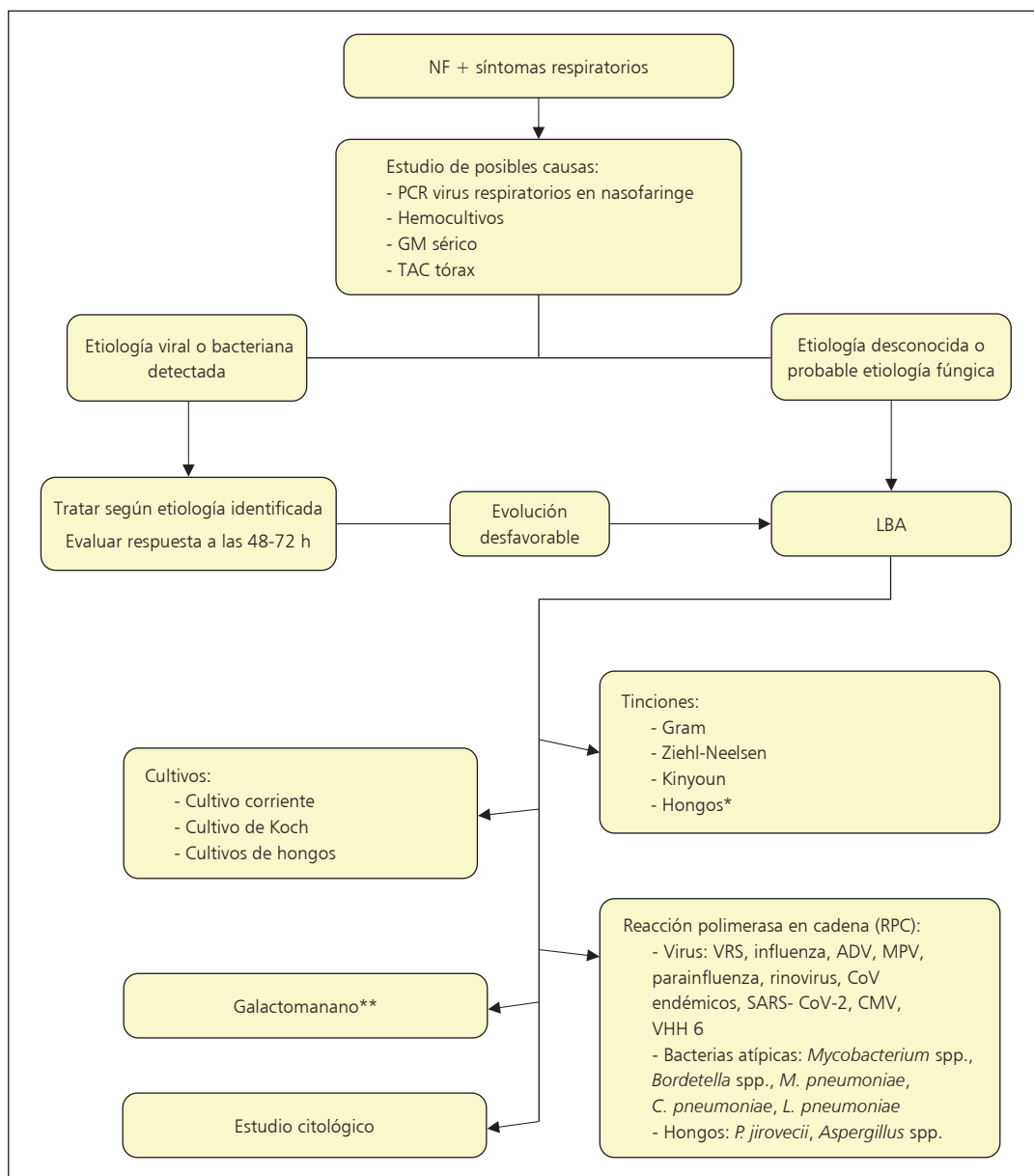


Figura 3. Diagnóstico de pacientes con neutropenia febril y síntomas respiratorios.

*KOH, blanco de calcofluor, azul de lactofenol, metenamina de plata (Gro-cott), PAS. **Se considera GM positivo en LBA > a 1,0.

jirovecii. Recomendación débil, baja calidad de evidencia¹⁶⁷⁻¹⁶⁹.

En pacientes con sospecha de tuberculosis, se debe intentar la detección molecular de *M. tuberculosis* como complemento a los estudios microbiológicos. Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia^{168,169}.

Biomarcadores

En pacientes con sospecha de aspergilosis invasora se recomienda realizar determinación seriada de antígeno GM sérico en suero y una determinación en muestra de LBA, combinación que tiene un VPP de 65% y VPN de

85%, utilizando valores de corte de 0,5 en suero y de 1,0 en LBA. Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia¹⁷⁰.

La detección de GM sérico por sí sola no ha demostrado ser un buen indicador para inicio de terapia antifúngica, pero sí para seguimiento de pacientes en tratamiento¹⁰².

Biología molecular

Los estudios con biología molecular se orientarán según la sospecha clínica mediante RPC para detección de virus respiratorios, CMV y VHH-6, bacterias como *Mycobacterium* spp., *Bordetella* spp., *Mycoplasma*

pneumoniae, *Chlamydophila pneumoniae* y *Legionella* sp., y hongos como *P. jirovecii* y *Aspergillus* spp. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia**^{165,166,170-172}.

No existen suficientes datos en pediatría para hacer recomendaciones respecto al uso de RPC para *Aspergillus* en LBA¹⁰¹ o en muestras de tejido; sin embargo, algunos estudios que incluyen adultos han generado una recomendación moderada para su uso¹⁷³, por lo que sí lo recomendamos en caso que esté disponible, teniendo presente que la muestra debe ser obtenida mediante LBA para evitar falsos positivos por colonización de vía aérea. En cuanto a estudios de biología molecular para virus respiratorios, se recomienda realizar a partir de muestras de nasofaringe por hisopado o aspirado, esputo, aspirado traqueal y LBA^{28,174,175}. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia**.

Se recalca que el uso de los biomarcadores como GM y el uso de RPC no se recomiendan como tamizaje, sino frente a la sospecha clínica fundamentada. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia**⁷.

Tratamiento

Debe ser iniciado lo mas pronto posible con posterioridad a la sospecha diagnóstica, aunque no se haya realizado el LBA. Se sugiere iniciar manejo antimicrobiano como NFAR, con foco pulmonar, incluyendo cobertura de acuerdo a la epidemiología de las infecciones en cada institución. A continuación, se describen opciones terapéuticas según la etiología:

Influenza: Iniciar oseltamivir y completar cinco días. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia**¹⁷⁶.

Virus respiratorio sincicial: Se podría ofrecer tratamiento con ribavirina nebulizada, considerando que su uso IV no ha demostrado beneficio. Sin embargo, este medicamento no se encuentra fácilmente disponible en Latinoamérica, por lo que para nuestra región el tratamiento usualmente es sintomático. **Recomendación débil, baja calidad de evidencia**¹⁷⁷.

Citomegalovirus: Se recomienda el uso de ganciclovir, o foscarnet como alternativa. Se debe reducir la intensidad de la inmunosupresión, en la medida de lo posible. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia**. Puede considerarse la adición de inmunoglobulina G estándar (IGIV). La inmunoglobulina específica contra CMV se ha utilizado con éxito de manera anecdótica; puede ser adicionada, especialmente en pacientes con CMV resistente o en receptores de TPH. **Recomendación débil, baja calidad de evidencia**^{172,178}.

Pneumocystis jirovecii: Iniciar manejo con trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol). En pacientes alérgicos se describe como alternativa el uso de primaquina+ clindamicina, atovacuona o pentamidina. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia**.

Aspergillosis probada, probable o posible: La primera

recomendación terapéutica es voriconazol. Ante la sospecha de otros hongos filamentosos, se recomienda iniciar anfotericina B liposomal. Se indicará el uso de posaconazol, micafungina y caspofungina en casos excepcionales. **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia**¹⁰¹.

Pregunta

¿Qué estudio de diagnóstico y qué tratamiento se recomienda en pacientes con sospecha de compromiso infeccioso de sistema nervioso central?

Los pacientes inmunocomprometidos son susceptibles a contraer infecciones del SNC por diferentes microorganismos: virus, bacterias, hongos y parásitos¹⁷⁹. Las imágenes cerebrales ayudan a clasificar las infecciones del SNC en dos entidades principales: lesiones focales (absceso cerebral o nódulos) y lesiones difusas (meningitis o meningo encefalitis). Dentro de las lesiones focales, las etiologías más frecuentes son *Aspergillus* spp y *Toxoplasma gondii*, seguido de mucormicosis, infecciones por *Nocardia* spp, VEB y amebas de vida libre.

Dentro de las meningitis, es necesario considerar principalmente bacterias que colonizan la nasofaringe (*Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*) al igual que microorganismos oportunistas como *Listeria monocytogenes*, Enterobacterales, *Streptococcus* del grupo viridans y *Mycobacterium tuberculosis*. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia**.

En casos de meningoencefalitis, las etiologías más frecuentes son *Cryptococcus neoformans* y VHS, seguido de enterovirus, CMV, VVZ, VHH-6, poliovirus (JC, BK) y amebas de vida libre¹⁸⁰. De acuerdo al contexto epidemiológico, se sugiere también considerar virus Zika y dengue. **Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia**.

Los niños con COVID-19 pueden tener compromiso neurológico, incluyendo convulsiones, compromiso de conciencia con encefalopatía, infartos hemorrágicos o isquémicos, encefalomielitis desmielinizante aguda o síndrome de Guillain-Barré; en ocasiones sin compromiso de otros órganos. Los niños con patologías oncológicas o inmunocomprometidos que desarrollan COVID-19 no parecen tener un mayor riesgo de compromiso neurológico en comparación con niños previamente sanos¹⁸¹, sin embargo, se recomienda incluir la búsqueda de SARS-CoV-2, especialmente cuando no se identifique otra causa del deterioro neurológico. **Recomendación débil, baja calidad de evidencia**.

Diagnóstico

En todo paciente inmunocomprometido con sospecha de infección del SNC es mandatorio realizar una imagen cerebral (idealmente RM con gadolinio)¹⁸², y una punción lumbar en forma oportuna (Figura 4). **Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia**.

Si existe la sospecha de hipertensión endocraneal, se sugiere realizar la neuroimagen previo a efectuar la punción lumbar. Para el análisis del LCR, se debe considerar que los pacientes inmunocomprometidos pueden tener escasa respuesta inflamatoria¹⁸³. En el LCR se debe realizar estudio citológico, tinción de Gram, cultivo para bacterias, micobacterias y hongos, detección de antígeno capsular de *Cryptococcus* sp, y estudios de biología molecular a través de RPC para patógenos individuales según las etiologías previamente mencionadas, o de paneles moleculares para la detección de múltiples patógenos en LCR. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*^{184,185}.

Si se sospecha aspergilosis cerebral, se debe solicitar además GM en LCR, que ha demostrado un rendimiento adecuado con índice de densidad óptica > 0,5. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*¹⁸⁶.

Se recomienda realizar biopsia de ciertas lesiones cerebrales, en especial cuando no se haya identificado la causa, la lesión sea accesible y el paciente evidencie deterioro clínico progresivo. *Recomendación débil, moderada calidad de evidencia*.

Para aumentar la posibilidad de pesquisa etiológica, se sugiere evaluar a todo paciente con infección de SNC con cultivos y/o estudios moleculares en sangre, según sea la sospecha clínica (HCs para bacterias y hongos, RPC para VHH-6, CMV, VEB, *T. gondii*, detección de antígeno para *Cryptococcus* sp., evaluación serológica y/o molecular para virus Zika y dengue, GM sérico). *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*¹⁸⁷.

En pacientes que además de la infección del SNC tengan signos de infección extra cerebral (ej. gastroenteritis, infección respiratoria, lesiones en piel), se recomienda la toma de muestras específicas para realizar evaluación etiológica buscando una unidad diagnóstica. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*.

Pregunta

¿Qué terapia se recomienda en pacientes con sospecha de compromiso infeccioso de sistema nervioso central?

Frente al diagnóstico de infección del SNC, una vez tomada la muestra de LCR, se recomienda el inicio de terapia antimicrobiana empírica. Pacientes con sospecha de encefalitis por VHS o CMV deben recibir aciclovir o ganciclovir, respectivamente. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*. Si se sospecha una encefalitis por VHH-6 la indicación es ganciclovir o foscarnet IV. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*.

Cuando se sospecha meningitis bacteriana, se recomienda incluir antimicrobianos de amplio espectro, usualmente basados en β -lactámicos, con cefalosporinas de tercera generación más ampicilina (que adiciona cobertura para *L. monocytogenes*), con o sin vancomicina,

de acuerdo a la epidemiología de la resistencia *in vitro* de *S. pneumoniae* en la comunidad. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*.

Los pacientes con riesgo y sospecha de infecciones fúngicas del SNC deben recibir terapia antimicótica de manera temprana, usualmente basada en voriconazol o anfotericina B liposomal. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*^{137,172,173,188-190}.

Pregunta

¿Qué estudio de diagnóstico y qué terapia se recomienda en pacientes con sospecha de sepsis?

Predicción de riesgo de sepsis

Los pacientes pediátricos que en sus episodios de NF se categoricen como de alto riesgo de IBI, tienen un riesgo mayor de presentar sepsis. Después de la publicación del Consenso de Neutropenia Febril de SLIPE 2011¹⁶⁰, no se cuenta con nuevos estudios sobre modelos de predicción de riesgo de sepsis. Sigue vigente el modelo propuesto por el grupo de Chile, publicado en 2008¹⁹¹, con una validación prospectiva publicada en 2013 (Tabla 2)^{6,7}. Este modelo de predicción de riesgo de sepsis combinó: edad ≥ 12 años, PCR cuantitativa ≥ 90 mg/L e IL 8 ≥ 300 pg/mL al ingreso y a las 24 h de hospitalización, identificando un riesgo para sepsis de 7 a 46% con un riesgo relativo de 6,7 (IC 95%: 2,3-19,5).

Se recomienda adoptar un modelo de categorización de riesgo de sepsis validado e incorporarlo en la práctica clínica rutinaria. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*.

Diagnóstico

La guía clínica del National Institute for Health and Care Excellence -NICE: ¹⁹² *Neutropenic sepsis: prevention and management in people with cancer*, publicada en 2012 y la guía para el manejo de NF en niños del 2017⁷, al igual que el Consenso Latinoamericano del 2011¹⁶⁰, recomiendan dentro de los estudios diagnósticos de sepsis, la realización de HCs de todos los lumenes del CVC (si el paciente lo porta) concomitante con un HC periférico¹⁰, así como la realización de examen completo de orina más urocultivo, si la muestra se puede obtener de manera rápida¹³ y la mejor imagen disponible de tórax en pacientes sintomáticos respiratorios¹⁹³.

En los últimos años, se han estudiado diferentes biomarcadores como opción para diagnosticar sepsis en el paciente con NF. Dentro de estos se destacan PCR⁶, PCT¹⁹⁴, bicarbonato sérico y lactato sérico¹⁹⁵. El uso de estos biomarcadores ha sido opcional, por lo cual se hace necesario estandarizarlos en la atención del paciente pediátrico con cáncer y sospecha de sepsis.

Un biomarcador que en los últimos años ha tenido una mayor evidencia de asociación con predicción de riesgo

de infección microbiológicamente definida y sepsis es la elevación de IL-8, incluida en el modelo de predicción de riesgo de sepsis creado y validado en Chile^{6,191} y que en el estudio de Phillips R y cols. mostró un OR de 1,81 (IC 95% 1,48-2,28)³⁵.

Una revisión sistemática recopiló información sobre 8.319 episodios de NF en 4.843 pacientes pediátricos, evaluando 30 biomarcadores diferentes, dentro de estos: PCR (42 estudios), PCT (22 estudios), IL-6 (20 estudios) e IL-8 (13 estudios). El análisis consideró que los biomarcadores siguen sin ser concluyentes debido a la variabilidad dentro de los estudios y que su rendimiento al ingreso demuestra que la PCT > 0,5 ng/mL tiene la mejor S: 0,67 (IC 95% 0,53-0,79) y E: 0,73 (IC95% 0,66-0,77) para predecir resultados adversos, por lo que podría ser beneficioso el uso de sus mediciones seriadas²⁷.

Terapia

El grupo *The 8th European Conference on Infections in Leukaemia* (ECIL-8) recientemente publicó las recomendaciones de terapia antibacteriana en niños con NF. Este grupo recomienda que en pacientes clínicamente inestables se indique terapia con un carbapenémico, con o sin otro antimicrobiano con cobertura para bacilos gramnegativos, con o sin un glucopéptido (Grado de recomendación A, nivel de evidencia IItu [tu: evidencia transferida de estudios de cohorte o ensayos no controlados])¹⁹⁶.

Nuestro grupo recomienda que frente a un paciente con NF y sepsis, la terapia antimicrobiana debe ser amplia, incluyendo un carbapenémico más un glucopéptido, con o sin la adición de un aminoglucósido, dependiendo del foco clínico y de la epidemiología de la institución. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Se recomienda optimizar el tratamiento, utilizando dosis máximas, infusiones prolongadas de β -lactámicos y midiendo concentraciones plasmáticas de antimicrobianos cuando esto sea pertinente (aminoglucósidos y vancomicina). *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.* El tratamiento empírico se ajustará posteriormente, con el claro propósito de descalar cuando eso sea posible, sobre la base de la evolución clínica y los resultados microbiológicos. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Pregunta

¿Qué estudio de diagnóstico y qué terapia se recomienda en pacientes con sospecha de infección de catéter venoso central?

El uso de CVC ofrece beneficios en el manejo de los pacientes con cáncer, facilitando la obtención de muestras y la administración de medicamentos. La principal complicación del uso de CVC es la infección

y se han reportado tasas de infección entre 1 y 5/1.000 días catéter¹⁹⁷⁻²⁰⁰.

Se recomienda implementar indicadores de medición de bacteriemia asociada y relacionada a CVC en pacientes oncológicos, tales como: tasa por 1.000 días catéter, tasa por 1.000 días neutropenia, tasa de infección relacionada a injuria de mucosas en pacientes con catéter. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*^{201,202}.

El espectro de la infección asociada a CVC comprende los siguientes términos²⁰³⁻²⁰⁵: *colonización del catéter*, definido como el crecimiento de uno o más microorganismos por técnica cuantitativa o semicuantitativa, con cultivo obtenido del segmento distal (punta) de un catéter, segmento subcutáneo o puerto, con HCs periféricos negativos; *infección en el sitio de inserción*, definido como la presencia de eritema, dolor, induración con o sin exudado purulento, en un área menor de dos centímetros alrededor del sitio de inserción del catéter, pudiendo coexistir con datos de infección sistémica como fiebre y bacteriemia; *infección del túnel*, referido a la presencia de eritema, dolor e induración en la piel y los tejidos sobre el trayecto que sigue el túnel en un área mayor a dos centímetros del sitio de salida del catéter; *infección del puerto*, caracterizado por eritema, dolor, induración, fluctuación, incluso secreción purulenta o necrosis de la piel y tejidos que se encuentran por encima del puerto, en que puede haber ruptura espontánea y drenaje purulento de esa zona, pudiendo existir concomitantemente bacteriemia; *infección del torrente sanguíneo asociada a catéter* (ITS-AC), considerada una definición de vigilancia epidemiológica, que identifica los pacientes con bacteriemia que tienen un catéter y no tienen otra fuente identificable de infección; y *bacteriemia relacionada a catéter* (BRC), definición clínica que requiere métodos microbiológicos especializados, como determinación del tiempo de positividad de los HCs, cultivos cuantitativos y cultivos de punta de catéter con HCs concomitantes.

Los principales microorganismos aislados en los pacientes neutropénicos con BRC son *Staphylococcus coagulasa negativa*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* y *Candida* spp.^{197,198, 200, 201, 206, 207} El diagnóstico de BRC se establece mediante estudios microbiológicos. Se recomienda tomar HCs centrales de cada lumen del CVC y un HC periférico concomitante. Si se retira el catéter se debe tomar un cultivo de la punta y un HC periférico. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*^{60,206}.

Se debe sospechar infección asociada a CVC en los pacientes oncológicos que tengan catéter, fiebre, ningún otro foco que explique sus síntomas y al menos alguno de los siguientes signos o síntomas: signos de infección local, fiebre coincidente con la manipulación del catéter, inestabilidad hemodinámica. *Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia*^{60,204,206,208}.

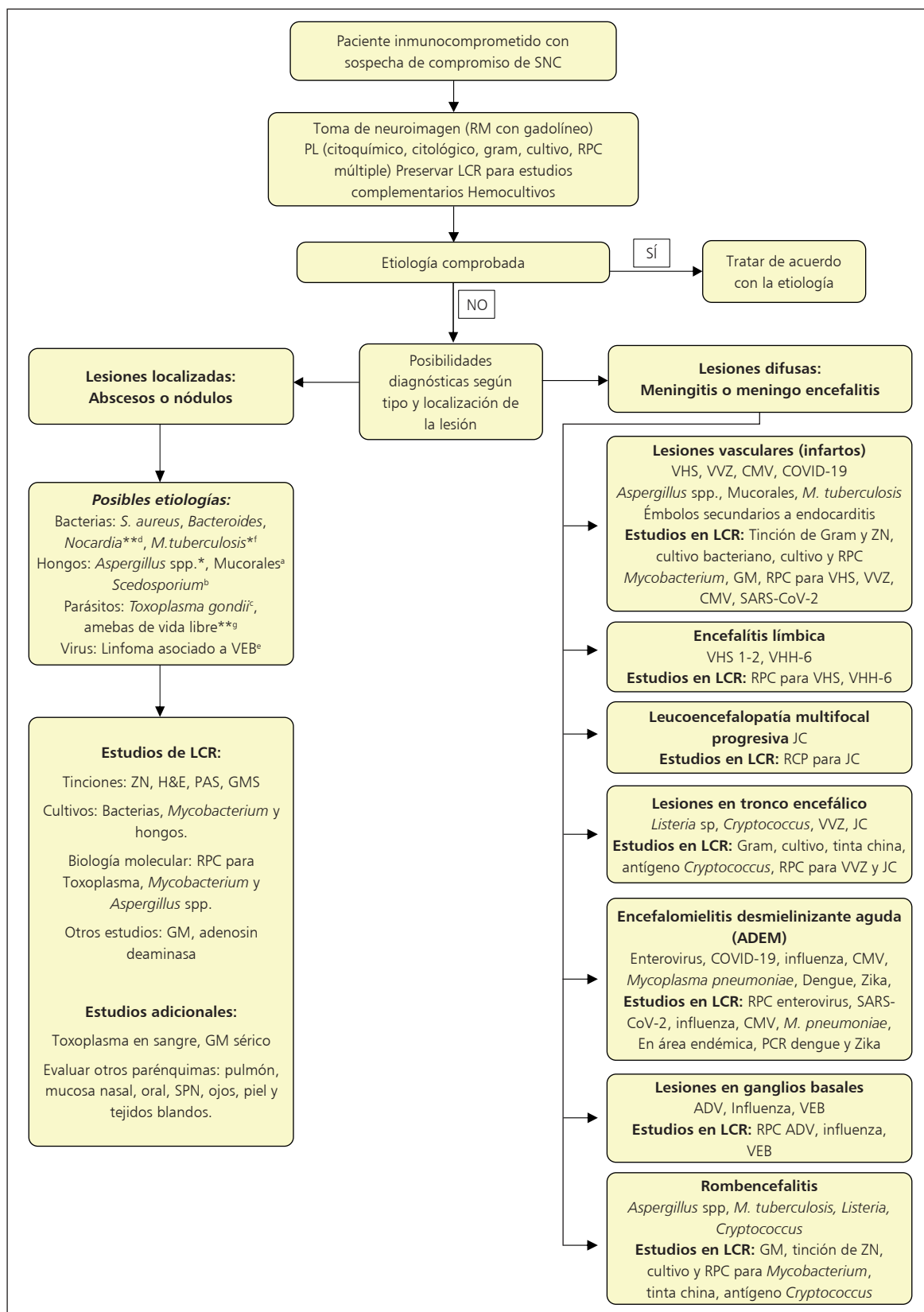


Figura 4. Diagnóstico de pacientes con compromiso del sistema nervioso central.

Se recomienda instaurar terapia antimicrobiana empírica de acuerdo a la epidemiología de cada institución, generalmente con cobertura contra SARM y contra *P. aeruginosa*^{60,209}. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*.

Se recomienda agregar cobertura contra *Candida* spp. en los pacientes con nutrición parenteral, cirugía abdominal o en aquellos que no han mejorado con el uso de antimicrobianos de amplio espectro^{60,209}. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*.

Una vez que se dispone del resultado de los cultivos se debe ajustar el manejo de acuerdo al microorganismo y su perfil de susceptibilidad *in vitro*. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*^{60,209}.

La Figura 5 resume los principales aspectos relacionados al manejo de los pacientes con infección relacionada a CVC. Es importante recalcar que existen indicaciones perentorias de retiro de CVC: la presencia de sepsis, infección del tunel, infección del reservorio, focalización secundaria, como endocarditis u osteomielitis, la presencia de tromboflebitis séptica, bacteriemia persistente la infección por determinados microorganismos, como *S. aureus*, *P. aeruginosa* o *Candida* spp o infección por microorganismos multirresistentes. En las demás situaciones, se intentará rescatar el CVC, utilizando terapia antimicrobiana sistémica con o sin terapia de sello o candado (*lock therapy* en inglés). *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*^{60, 209}.

Terapia de sello o de candado

Un metaanálisis demostró que la terapia de sello con etanol reduce las bacteriemias relacionadas con catéteres en adultos inmunocomprometidos²¹⁰; sin embargo no existe evidencia suficiente para recomendar su uso en forma rutinaria con intención profiláctica o terapéutica para pacientes pediátricos oncológicos. *Recomendación débil, moderada calidad de evidencia*.

Las indicaciones para intentar terapia de sello más antimicrobianos sistémicos han sido: pacientes con catéteres tunelizados o de cámara implantable, hemodinámicamente estables, con infecciones por *Staphylococcus* coagulasa negativa, *Streptococcus* grupo viridans, *Enterococcus* spp. o bacilos gramnegativos susceptibles a vancomicina, en los cuales se busca evitar el retiro del catéter ante episodios de BRC a repetición y dificultad para obtener nuevos accesos vasculares, adecuando la indicación a la experiencia y epidemiología en cada centro. *Recomendación débil, moderada calidad de evidencia*²¹¹⁻²¹³.

Estrategias de prevención

Las medidas de prevención generales consisten en educación continua al personal que inserta y manipula los catéteres, paquetes de medidas para la inserción y mantención que incluyen: adecuada higiene de manos, uso

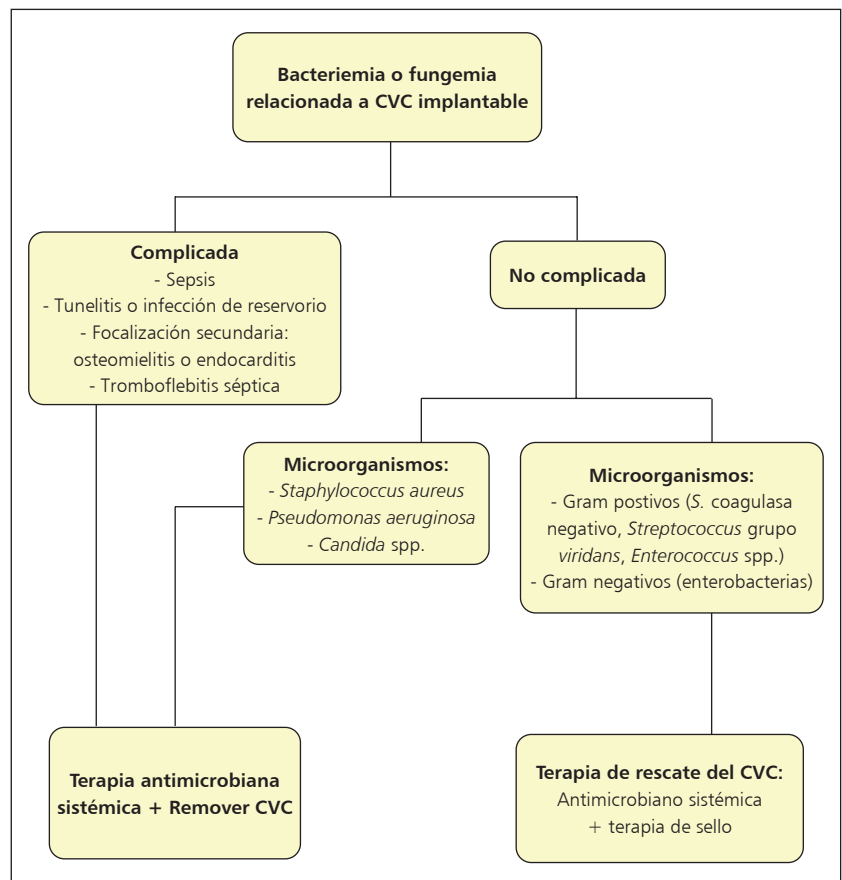


Figura 5. Diagnóstico y manejo de pacientes con infección de catéter venoso central.

de técnica aséptica y medidas de barrera para la inserción (mascarilla, gorro, delantal, guantes y uso de campo estéril, limpieza de la piel para la inserción con clorhexidina 0,5% más alcohol). *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*; uso de gasa estéril o apósito transparente semipermeable en el sitio de inserción. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*. No se recomienda el uso de antimicrobianos profilácticos para la inserción o durante el uso de CVC. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*^{203,209,214}.

Condiciones ambientales necesarias para hospitales que atienden niños con cáncer

Pregunta

¿Cuáles son las medidas de prevención y control de infecciones recomendadas para la atención de niños con cáncer?

Las infecciones asociadas a la atención de salud (IAAS) son un problema importante de salud pública

mundial, representando una alta morbilidad y mortalidad con gran impacto económico²¹⁵.

La higiene de manos representa la manera más económica y sencilla para abordar este problema. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

La OMS ha establecido una estrategia multimodal para la mejora de la higiene de manos y para obtener un impacto en la calidad de la atención y en la seguridad del paciente mediante la técnica correcta de higiene de manos con agua y jabón o con soluciones con base en alcohol y llevando a cabo los cinco momentos de la higiene de manos para proteger al paciente, al personal de salud y al entorno sanitario de la transmisión de microorganismos patógenos y con ello reducir las IAAS²¹⁵.

Las precauciones para prevenir la transmisión de agentes infecciosos se basan en precauciones estándar y precauciones basadas según su transmisión. Las precauciones estándar son aplicadas a todos los pacientes en todos los entornos de atención médica, independiente de la sospecha o presencia de enfermedad infectocontagiosa. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.* Están determinadas por el grado de interacción paciente-personal de salud y el grado de exposición anticipada a sangre, fluidos corporales o microorganismos²¹⁶.

Es importante resaltar en este punto las estrategias implementadas ante la emergencia sanitaria ocurrida por el virus SARS CoV-2 desde el año 2020, momento en que se intensificaron las medidas de prevención y control desde los primeros puntos de acceso de pacientes y familiares como recepciones, consultorios y departamentos de emergencia, con la “etiqueta de higiene respiratoria”²¹⁷.

Las precauciones basadas según la transmisión son precauciones por contacto, gotas y/o vía respiratoria. Son requeridas ante la sospecha de un proceso infeccioso basado en los síndromes clínicos que presenta el paciente al ingreso hospitalario y que pueden ser modificadas cuando se confirma el patógeno o se descarta la infección²¹⁶. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Con relación al paciente, es importante contar con paquetes preventivos relacionados a la inserción, manejo y retiro de dispositivos invasores²¹⁸:

Se sugiere contar con protocolos sistematizados y paquetes preventivos en: *prevención de infecciones relacionadas a terapia de infusión, prevención de infecciones de vías urinarias relacionadas a catéter vesical, prevención de neumonías asociadas a ventilación mecánica, prevención de infecciones relacionadas a sitio quirúrgico y prevención de infecciones asociadas a cualquier otro dispositivo invasivo* (válvulas de derivación ventrículo-peritoneal, drenajes, etc)^{203,219}. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Así mismo, es necesario contar con medidas de prevención y control asociadas a la estancia prolongada de los pacientes (movilización, prevención de úlceras por pre-

sión, etc.) y generación de protocolos para el uso correcto de antimicrobianos. Es indispensable, además, contar con un protocolo estandarizado para el manejo de posibles fomites, tales como juguetes o insumos recreativos para el paciente. Éstos deben ser de un material que permita un fácil lavado con agua y jabón. Los libros y cuadernos de lectura serán de uso exclusivo para el paciente y se debe evitar el acceso de peluches y flores naturales en el ambiente hospitalario, con un protocolo de uso correcto de antisépticos y desinfectantes²¹⁸. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Pregunta

¿Cuáles son las condiciones de aire necesarias para hospitales que atienden pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia?

A pesar de que el ambiente hospitalario constituye un importante reservorio para un amplio rango de potenciales IAAS, existen recomendaciones para un grupo muy limitado de patógenos como es el caso de *Legionella* spp. y *Aspergillus* spp.²²⁰. La transmisión de infecciones causadas por estos patógenos ha sido relacionada al uso de sistemas de calefacción, ventilación y aires acondicionados en los hospitales²²¹.

Se recomienda, además, prevenir la posibilidad de transmisión aérea de microorganismos multiresistentes como SARM, especies de *Acinetobacter* productores de carbapenemasas y esporas de *C. difficile*, todas documentadas en brotes intrahospitalarios. En la actualidad ha tomado relevancia la transmisión aérea de infecciones nosocomiales virales principalmente por la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2²²².

Considerando la morbilidad asociada, la literatura científica recomienda algunas medidas de cuidado del aire para la prevención de IFI por hongos filamentosos, como la medición periódica de recuentos ambientales de esporas en el aire hospitalario, considerándose elevado un recuento superior a 25 ufc*/m³. En ambientes protegidos con filtros HEPA, el límite de ufc/m³ de aire es 0,5, es decir, puede detectarse máximo una colonia de hongo filamentoso en una toma de 2 m³ de aire.

Los sistemas de aire de las salas de hospitalización deben ser independientes del resto de hospital. Se recomienda el uso de ambientes protegidos en salas de hospitalización de pacientes con alto riesgo de IFI, lo que se debe ampliar a la mayor cantidad posible de salas de hospitalización de pacientes con episodios de NF, de acuerdo a la factibilidad de cada institución. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

El ambiente protegido se define como la climatización continua, con presión positiva entre +2,5 y +8 pascales en relación al pasillo y uso de filtros HEPA, con al menos

12 recambios de aire por hora del volumen de aire de la habitación. El aire que entra a la habitación debe ser impulsado a una velocidad mínima de 0,25 m/s a través del filtro HEPA con 99,97% de eficacia para partículas $\geq 0,3$ μm . El aire expulsado de la habitación no requiere filtración. El flujo del aire debe ser dirigido hacia el paciente y después eliminado. Se recomienda el control periódico de los sistemas de filtros, al menos cada seis meses^{223,224}. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Se debe restringir al máximo la salida de los pacientes de las zonas protegidas. De ocurrir, el paciente utilizará mascarilla N95 durante los traslados. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Dada la importancia de las infecciones que son potencialmente transmitidas por aire en el ambiente hospitalario, es necesaria la participación activa del equipo de IAAS para la implementación de políticas internas de detección, control y prevención de estas infecciones, así como políticas de limpieza y desinfección ambiental para la utilización de productos de acuerdo a las necesidades institucionales²²¹.

Pregunta

¿Cuáles son las condiciones de agua necesarias para hospitales que atienden pacientes con cáncer, fiebre y neutropenia?

La calidad del agua representa una política primordial en la protección de la salud. La deficiencia en la calidad del agua es un factor importante en la posible aparición de IAAS, relacionadas principalmente con procedimientos invasores que se asocian al contacto de superficies vivas (piel, manos, etc.) contaminadas.

Se debe garantizar agua potable en los hospitales para uso del personal de salud y los pacientes, con un programa institucional de calidad del agua, que asegure ausencia de microorganismos coliformes o termotolerantes, eliminación de sedimento y contaminantes químicos y niveles adecuados de cloración de agua²²⁵. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Es particularmente importante mantener adecuadas concentraciones de cloro en el agua. Se estima que la concentración adecuada es entre 0,2-1,5 mg/L, lo que permite una supervivencia de microorganismos de 0,01% por 100 ml de agua. Las concentraciones de cloro residual mayores a 2 mg/L evidencian su sabor, lo que ocasiona disminución del apego por parte del consumidor y no se recomiendan. Aún alcanzando concentraciones adecuadas de cloro en el agua, pueden sobrevivir microorganismos causantes de IAAS, como *Legionella* spp.²²⁶.

Es importante la medición de concentraciones de cloro en cisternas y áreas clínicas de manera diaria por el personal responsable, además de una segunda verificación por parte del equipo de IAAS, al menos dos veces por semana.

No se recomienda la toma rutinaria de cultivos de agua, si no se lleva un buen control de la cloración. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia*^{227,228}.

Pregunta

¿Cuáles son las medidas de control de infecciones necesarias durante la remodelación y/o construcción hospitalaria?

Cualquier tipo de construcción y/o renovación en hospitales representa un riesgo alto de infecciones por microorganismos oportunistas. El equipo de IAAS debe participar activamente desde la realización de una evaluación de riesgo temprana hasta la finalización del proyecto junto con el equipo multidisciplinario intrahospitalario (Ingenieros, arquitectos, biomédicos, personal de salud etc.)^{224,229}. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Antes de la remodelación/construcción se debe hacer una evaluación temprana de los riesgos. Se clasificará el trabajo según genere mínima, moderada o alta cantidad de polvo. Los pacientes se clasificarán a su vez en bajo, medio alto o muy alto riesgo dependiendo si las obras se realizan en áreas administrativas del hospital, consultas externas, áreas de hospitalización habituales o áreas de hospitalización de pacientes inmunocomprometidos.

Durante la remodelación/construcción se elaborará una matriz de riesgo, categorizando el tipo de obra, lo que será identificado de manera clara y visible. En todo momento se verificará que los pacientes se encuentren en áreas clínicas seguras. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Quimioprofilaxis en pacientes con cáncer

Pregunta

¿Qué indicaciones de profilaxis antibacteriana y antifúngica se sugieren en pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia?

Profilaxis antibacteriana

El riesgo de IBI en los niños con cáncer que reciben quimioterapia es diverso y se ve favorecido principalmente por la intensidad y duración de la neutropenia, los fármacos inmunosupresores, el daño a la piel y mucosas y la presencia de dispositivos invasivos. Los estudios existentes han evidenciado que el beneficio en la reducción de infecciones documentadas es principalmente en pacientes en que se espera una neutropenia mayor a siete días²³⁰. En población adulta, existe la recomendación del uso de profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes de alto riesgo⁶⁰.

El uso de profilaxis antibacteriana en población pe-

diátrica ha sido controversial y se ha visto limitado por la inquietud de posibles consecuencias negativas, como el riesgo de la emergencia de resistencia bacteriana, el incremento de diarrea por *C. difficile* y los probables efectos adversos sobre el músculo esquelético con el uso de fluoroquinolonas²³¹. Los primeros estudios de profilaxis realizados en niños con cáncer tenían el objetivo de disminuir la microbiota intestinal con la administración de antimicrobianos no absorbibles. Su uso fue abandonado por poco apego a los esquemas con multifármacos y el ulterior riesgo de infecciones por microorganismos resistentes. Posteriormente se analizó la profilaxis con cotrimoxazol, considerando que tiene un espectro de acción que incluye a *P. jirovecii* y algunos bacilos gramnegativos, pero su eficacia no pudo demostrarse de forma consistente ya que la evidencia provenía de estudios retrospectivos con un pequeño número de sujetos y además, se reportaron otros inconvenientes como reacciones de hipersensibilidad, períodos prolongados de neutropenia, infecciones por bacterias resistentes y diarrea por *C. difficile*²³⁰.

En los últimos años se han publicado estudios donde la profilaxis antibacteriana ha demostrado tener un papel en la reducción de bacteriemia y de episodios de NF, resultando en disminución de hospitalizaciones e ingreso a UCI. En una cohorte prospectiva de 334 pacientes pediátricos con LLA en tratamiento de inducción, Wolf y cols. analizaron el efecto de la profilaxis con levofloxacina, comparada con otros esquemas como cefepime, ciprofloxacina o la asociación de vancomicina más cefepima o ciprofloxacina, contra un grupo que no recibió profilaxis²³². Los sujetos con cualquier tipo de profilaxis tuvieron significativamente menos eventos de NF, infecciones clínicamente documentadas, infecciones microbiológicamente documentadas, enterocolitis, diarrea por *C. difficile* y bacteriemias. Cuando se analizó de forma particular la profilaxis con levofloxacina se encontró una disminución estadísticamente significativa en los eventos de NF, infecciones microbiológicamente documentadas, diarrea por *C. difficile* e infecciones posiblemente bacterianas. Si bien en el estudio se observó un incremento en la exposición general a antimicrobianos, hubo una disminución significativa en el uso de cefalosporinas, meropenem y vancomicina y, al menos durante el tiempo de duración del estudio, no se observó un incremento en infecciones por microorganismos multiresistentes. El uso de levofloxacina redujo en más de 95% la probabilidad de infección por *C. difficile*. Los investigadores postulan que este efecto puede deberse a la reducción en la exposición a otros antimicrobianos.

En el 2018, Alexander y cols., publicaron un ensayo clínico multicéntrico para evaluar la eficacia de la profilaxis con levofloxacina en pacientes pediátricos con LMA, LLA en recaída y receptores de TPH que recibieron al menos dos ciclos de quimioterapia intensiva o un régimen

de acondicionamiento mieloablativo, respectivamente²³³. Se evaluaron 624 sujetos, 200 con leucemia aguda y 424 con TPH y se observó que, en los pacientes con leucemia aguda, hubo una disminución estadísticamente significativa en los eventos de NF y bacteriemias, sin un incremento estadísticamente significativo en los casos de infección grave, IFI, diarrea por *C. difficile* o toxicidad sobre el músculo esquelético, lo que no se demostró en los pacientes receptores de TPH. En cuanto a la emergencia de resistencia bacteriana, se analizó la susceptibilidad en un pequeño subgrupo de bacterias aisladas de HCs. En el grupo de profilaxis con levofloxacina se observó resistencia a levofloxacina en la mayoría de los aislados de *Streptococcus* del grupo viridans, *E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*, aunque la proporción de adquisición de nueva resistencia fue baja y sin significancia estadística para ninguno de los dos grupos.

La duración de la profilaxis no está bien estandarizada. En el estudio de Alexander y cols., la profilaxis fue suspendida al tener RAN > 200/mm³, al cumplir 60 días de recibir el medicamento o al iniciar el siguiente ciclo de quimioterapia²³³. En el estudio de Wolf y cols., no se especifica la duración²³². En población adulta la guía IDSA recomienda finalizar la profilaxis con un RAN > 100/mm³, mientras que la recomendación de la guía de NICE sugiere la suspensión al alcanzar un RAN > 500/mm³.^{234,235}

En la guía de profilaxis para pacientes pediátricos con cáncer y con TPH publicada en 2020, se incluyen 114 publicaciones²³⁶ y se llega a las siguientes recomendaciones: “Considerar profilaxis con antimicrobianos sistémicos en pacientes con LMA y LLA en recaída, con quimioterapia intensiva y en los que se espera que el RAN sea de < 500/mm³ por al menos 7 días”. *Recomendación débil, baja calidad de evidencia*. Particularmente en esta recomendación, el consenso de expertos enfatiza su inquietud sobre el impacto que podría tener el uso universal de profilaxis en la emergencia de resistencia bacteriana, que podría no haberse visto reflejado en un ensayo clínico con un periodo de tiempo finito y, por lo tanto, da una recomendación débil al uso de profilaxis comentando que los beneficios se balancean estrechamente con los efectos potenciales o conocidos sobre la resistencia bacteriana.

No se sugiere de forma rutinaria quimioprofilaxis a pacientes con nuevo diagnóstico de LLA, ni en los pacientes en donde se espera neutropenia de menos de 7 días. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*.

En las guías de profilaxis antibacteriana en niños con cáncer del año 2020, se sugiere que la profilaxis antibacteriana sistémica no sea usada de forma rutinaria para pacientes con TPH autólogo²³⁶. *Recomendación débil, moderada calidad de evidencia*. Esto debido a que el panel de expertos consideró que el impacto sobre la resistencia bacteriana puede ser mayor al beneficio en la reducción de bacteriemias, sobre todo en esta población

de pacientes en los que el grado de inmunosupresión es menor en comparación con los TPH alogénicos. Por otro lado, el 8° Consenso Europeo de Infecciones en Leucemia (ECIL-8), no recomienda la profilaxis antibacteriana rutinaria considerando que en los estudios revisados no se observó evidencia de disminución de la mortalidad y sí un incremento en la resistencia bacteriana¹⁹⁶. El grupo concluye que en los pacientes con mayor riesgo de infección en los que pudiera considerarse el uso de profilaxis, el riesgo-beneficio de la profilaxis debe ser evaluado de forma individualizada.

Si se llega a considerar el uso de profilaxis, el antimicrobiano a usar sería levofloxacina. En caso de no contarse con él, se podría utilizar ciprofloxacina, con la limitante que no tiene cobertura contra *Coccidioides* grampositivas (incluyendo *Streptococcus* del grupo viridans). Si se planea emplear profilaxis, se sugiere que sea de forma estricta durante el periodo de RAN < 500 céls/mm³.

Este consenso no recomienda la administración de profilaxis antibacteriana, salvo en situaciones excepcionales, dado que no hay evidencia de disminución de la mortalidad en niños y sí un incremento en la resistencia bacteriana. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*

Profilaxis antifúngica

Los pacientes que reciben quimioterapia mieloablativa intensa y los receptores de TPH tienen distinto riesgo de desarrollar IFI por levaduras y hongos filamentosos⁸⁹. Lo primero que se debe hacer es conocer la epidemiología de cada centro en relación a la incidencia de IFI causadas, tanto por levaduras como por hongos filamentosos. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Es vital para el paciente disminuir el riesgo de IFI con adecuadas medidas de control de infecciones entre las que se destacan la adecuada higiene de manos en la prevención de IFI por levaduras y el control del ambiente hospitalario en la adquisición de IFI por hongos filamentosos, como actividades de construcción/renovación, presencia de elementos contaminados como macetas y tierra, sumado a la ausencia de filtros HEPA²³⁷.

Se recomienda considerar el uso de profilaxis antifúngica en pacientes con alto riesgo de IFI: niños con LMA, LLA en recaída, TPH alogénico, enfermedad injerto contra hospedero (EICH) aguda o crónica extensa en pacientes con TPH alogénico y pacientes con aplasia medular (ver sección Factores de riesgo de IFI)^{66,128,238}. En los pacientes de alto riesgo se recomienda considerar el uso de fluconazol 6-12 mg/kg/día (máximo 400 mg /día) oral o IV, durante los periodos de neutropenia secundaria a quimioterapia, o eventualmente otro azol con actividad contra hongos filamentosos de acuerdo a la epidemiología de la institución. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

En relación a azoles con acción frente a hongos

filamentosos, posaconazol ha mostrado mejor eficacia y seguridad²³⁸⁻²⁴¹. En estudios en los que se ha comparado la eficacia de anfotericina vs caspofungina, se obtuvieron buenos resultados en ambos grupos, con mayores efectos adversos en el grupo de anfotericina²⁴². Existe experiencia publicada con micafungina y caspofungina; ambas requieren administración IV, lo que limita su empleo. Micafungina tiene la indicación de uso profiláctico en TPH, lo que se fundamentó con posterioridad a un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en que se demostró mayor eficacia global de micafungina (80 vs 73,5%) comparado con fluconazol²⁴³. En la 5ª Conferencia Europea de infecciones en Leucemia del 2013 se recomendó fluconazol y voriconazol como posibles opciones para profilaxis, de acuerdo a la epidemiología de cada institución en relación a la incidencia de IFI por levaduras u hongos filamentosos²³⁹.

Un grupo especial de pacientes a considerar es el de quienes tienen LMA y síndromes mielodisplásicos, que conllevan alto riesgo de IFI. Presentan en común el tener neutropenia profunda y prolongada, monocitopenia, quimioterapia con análogos de purina y/o sobrecarga de hierro. Si se indica profilaxis en este grupo de pacientes, algunos estudios otorgan mejor eficacia al uso de posaconazol^{237,244} y otros reportan que voriconazol utilizado como profilaxis antifúngica primaria es seguro y puede presentar beneficios en aquellos que reciben quimioterapia intensiva²⁴⁵. Debido a la información publicada en la literatura médica y a que existe una mayor experiencia en el uso de fluconazol en pediatría, se prefiere la profilaxis con este medicamento en pacientes con LMA y síndrome mielodisplásico durante los periodos de neutropenia secundaria a quimioterapia. El uso de posaconazol, como una alternativa al fluconazol, se reserva para pacientes de 13 años o mayores, en ambientes con alta incidencia de IFI por hongos filamentosos²⁴⁶. En el caso de utilizar profilaxis con posaconazol, se destaca que la dosis de la presentación en suspensión es diferente a la dosis de las tabletas de liberación retardada y que, por lo tanto, no son intercambiables.

Es necesario tener en cuenta además el uso de profilaxis secundaria, después de completado el tratamiento de una IFI, durante los periodos posteriores de neutropenia secundarios a los siguientes ciclos de quimioterapia. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia*

Recientemente hay dos publicaciones que actualizan sus recomendaciones respecto al uso de profilaxis antifúngica en pacientes pediátricos con cáncer y receptores de TPH^{236,238}, manteniendo la recomendación de uso de profilaxis antifúngica en pacientes con alto riesgo de IFI (incidencia ≥ 10%). El grupo de ECIL-8 menciona como posibles opciones de profilaxis antifúngica: fluconazol, posaconazol, voriconazol, intraconazol, anfotericina B liposomal o micafungina²³⁸.

La profilaxis para *P. jirovecii* no es controversial y se sugiere el uso de cotrimoxazol en pacientes con cáncer y factores de riesgo: tratamiento prolongado con corticosteroides, quimioterapia intensiva, particularmente en neoplasias hematológicas o irradiación del mediastino, linfopenia y TPH alógeno durante los seis primeros meses después del trasplante o que continúen con inmunosupresión²⁴⁷.

Las recomendaciones de este consenso son:

- Conocer la epidemiología de cada centro en relación a la incidencia de IFI causadas, tanto por levaduras como por hongos filamentosos. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*
- Considerar el uso de fluconazol durante los periodos de neutropenia secundaria a quimioterapia, o eventualmente otro azol con actividad contra hongos filamentosos de acuerdo a la epidemiología de la institución. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*
- Usar profilaxis antifúngica secundaria, después de completado el tratamiento de una IFI, durante los periodos posteriores de neutropenia. *Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.*
- Indicar profilaxis para *P. jirovecii* en pacientes con tratamiento prolongado con corticosteroides, quimioterapia intensiva, particularmente en neoplasias

hematológicas o irradiación del mediastino, linfopenia y TPH alógeno. *Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.*

Agradecimientos: A Pío López, Presidente Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (2019-2021), por su apoyo a la elaboración de este Consenso. *Al Grupo Latinoamericano de Neutropenia febril*, por su colaboración: Gabriela Ensínck¹, Claudia Sarkis², Clarisa Aguirre³, Analia Mariela de Cristofano⁴, Aldo Cancellara⁵, María M. Contrini⁶, Verónica Firpo⁷, Analia Garnero⁸, Marisa Iacono⁹, Andrea Mónaco², Moira Taicz², Analia Viña⁶, Mónica Varas¹⁰, Juan Tordecilla¹¹. ¹Hospital de Niños “Victor J. Vilela”, Rosario, Argentina. ²Hospital Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina. ³Hospital pediátrico Juan Pablo II, Corrientes, Argentina. ⁴Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina. ⁵Hospital de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina. ⁶Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina. ⁷Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucuman, Argentina. ⁸Hospital de Niños de Cordoba, Cordoba, Argentina. ⁹Hospital de Neuquen, Neuquen, Argentina. ¹⁰Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile. ¹¹Hospital de Niños Dr. Roberto del Río, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Anexo

1. Análisis de ingreso y primeras 48 horas de manejo.

1.1 ¿Qué estudio clínico, de laboratorio y de imágenes es necesario en la evaluación inicial de los niños con neutropenia febril?

Cambio de recomendación Guía 2011 a Guía 2021: Estudio clínico, laboratorio e imágenes en la evaluación inicial de todo niño con neutropenia febril (NF).

Guía 2011	Guía 2021
Hemocultivos (HC) Al menos 2 HC periféricos de 2 punciones diferentes separadas al menos por 20 min y de cada lumen del CVC si el paciente lo tiene (All)	Obtenga HC al comienzo de la NF de todos los lúmenes del CVC concomitante con un HC periférico. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Examen de orina y urocultivo Se recomienda tomar examen de orina en todo niño con NF	Considere tomar examen de orina y urocultivo sólo en los pacientes en que una muestra adecuada esté disponible rápidamente y no retrase el inicio de la terapia antimicrobiana. <i>Recomendación débil, baja calidad de evidencia.</i>
Radiografía de tórax Se recomienda realizar radiografía de tórax en todo paciente que presente NF (BIII)	Obtenga una radiografía de tórax solo si el paciente presenta signos o síntomas respiratorios. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Tiempo entre consulta e inicio de terapia antimicrobiana Sin recomendación	Inicie la terapia antimicrobiana antes de una hora del ingreso del niño al hospital. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>

1.2 ¿Qué estudio etiológico de ingreso orientado a causas bacterianas y virales se recomienda realizar en el niño con neutropenia febril?

Cambio de recomendación Guía 2011 a Guía 2021: Estudio etiológico de ingreso.

Guía 2011	Guía 2021
Infecciones bacterianas Estudio microbiológico y cultivos Se sugiere la realización de otros cultivos (como coprocultivo, cultivo de LCR, etc.) cuando el paciente presente signos de infección localizada en ese parénquima (B III).	Obtenga muestra para cultivo de cualquier líquido o tejido que corresponda, de acuerdo a la orientación clínica. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i>

Biomarcadores Considere la medición de proteína C reactiva e interleuquina-8 en determinaciones seriadas en las primeras 24 horas del episodio.	Realice determinación de PCR cuantitativa en la evaluación inicial de todo niño con NF por su rol como factor de discriminación entre episodios de alto o bajo riesgo de IBI, utilizando un valor de corte de 90 mg/L. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> Considere otros biomarcadores como procalcitonina o IL-8. <i>Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.</i>
Biología molecular Sin recomendación	Considere agregar al estudio microbiológico convencional, el estudio molecular con RPC para las bacterias más frecuentes del foco clínico de sospecha: LCR, deposiciones, lesiones de piel y muestras de tejido o líquido estéril. <i>Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.</i>
Infecciones virales Estudio de virus respiratorios En pacientes con síntomas respiratorios incluir estudio por imágenes y búsqueda de virus respiratorios (All).	Se recomienda realizar la búsqueda de virus respiratorios con la mejor técnica local disponible (idealmente con RPC múltiple), en todo niño con NF al momento de su ingreso, independiente de la presencia o no de síntomas respiratorios. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Estudio de otros virus Sin recomendación	Considerar el estudio etiológico con paneles de RPC múltiple en muestras de LCR en niños con foco clínico en sistema nervioso central y con RPC para la detección de virus herpes simplex, virus varicela-zoster o enterovirus en niños con lesiones de piel. <i>Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.</i>

1.3 ¿Qué modelo de estratificación de riesgo se utiliza al momento del ingreso en los niños con neutropenia febril?

Cambio de recomendación Guía 2011 a Guía 2021: Modelo de estratificación de riesgo

Guía 2011	Guía 2021
Incorporar la categorización de riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis y mortalidad al manejo cotidiano de los niños con NF. (A1)	Adoptar una estrategia de estratificación de riesgo validada e incorporarla en la práctica clínica rutinaria. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i>

1.4 ¿Cuál es la terapia empírica inicial recomendada en niños con episodios de neutropenia febril de alto riesgo/bajo riesgo?

Cambio de recomendación Guía 2011 a Guía 2021: Tratamiento empírico inicial

Guía 2011	Guía 2021
Terapia antimicrobiana empírica inicial Indicar tratamiento antimicrobiano empírico inicial en niños con NF en base a las características epidemiológicas en cada institución y a la categorización de riesgo (A II).	Los centros que atienden niños con cáncer deben tener programas de vigilancia epidemiológica de infecciones bacterianas y de su perfil de susceptibilidad. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia</i> La elección del tratamiento debe considerar la epidemiología local, la categorización de riesgo, el foco clínico, la eficacia esperada y la seguridad del paciente. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i>
Neutropenia febril de alto riesgo (NFAR) En niños con episodios de neutropenia febril de alto riesgo (NFAR) se recomienda tratamiento con un β lactámico con acción anti-pseudomónica (ceftazidima, cefepima, piperacilina/ tazobactam) en forma única o combinado con un aminoglucósido, con o sin agregado de un β lactámico o glucopéptido con acción anti estafilocócica (A I).	En NFAR se recomienda la utilización combinada de ceftazidima más un aminoglucósido o de monoterapia con β lactámicos con acción anti-pseudomónica (cefepime, piperacilina-tazobactam), dependiendo de la realidad epidemiológica local, reservando el uso de carbapenémicos para pacientes con inestabilidad clínica. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> Se recomienda la adición de un β lactámico activo frente a cóccas grampositivas de acuerdo a la epidemiología local (frecuencia de infecciones por <i>Streptococcus</i> del grupo viridans, <i>S. aureus</i> y <i>S. coagulans</i> negativo). <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> Incluir vancomicina solo en pacientes con bacteriemia por cóccas grampositivas, infección osteoarticular, de piel y tejidos blandos, sospecha de infección de CVC y en pacientes con inestabilidad clínica. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Neutropenia febril de bajo riesgo (NFBR) En los pacientes con NFBR se recomienda monoterapia con ceftriaxona o combinación con amikacina durante las primeras 24-48 horas (A I)	El paciente con NFBR se hospitalizará al menos por 24 horas. Se recomienda monoterapia con cefalosporinas de 3ª generación, evitando el uso de β -lactámicos con acción anti pseudomónica, de carbapenémicos y de vancomicina. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> Si a las 24 horas de evolución se mantienen los criterios de bajo riesgo el paciente se podrá manejar con alguna de las siguientes modalidades secuenciales: tratamiento parenteral-oral con o sin alta precoz, o manejo ambulatorio posterior a 24 horas de observación. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>

2. Evaluación luego de 48-72 horas de terapia antimicrobiana. Ajustes y duración de tratamiento

2.1 ¿Cuál es la evaluación clínica y el ajuste de terapia antimicrobia recomendados en niños con episodios de neutropenia febril de alto/bajo riesgo?

Cambio de recomendación Guía 2011 a Guía 2021: Evaluación clínica y ajuste de terapia antimicrobiana en niños con neutropenia febril de alto/bajo riesgo.

Guía 2011	Guía 2021
Recomendaciones generales Sin recomendación	A las 24 horas de hospitalización se re evaluará en cada niño los factores de riesgo descritos al ingreso, para definir si los pacientes se mantienen cursando una NF de alto o bajo riesgo, lo que incidirá en el tipo de terapia antimicrobiana indicada. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> Luego de 48 horas de terapia antimicrobiana para los episodios de bajo riesgo y de 72 horas para los de alto riesgo, se recomienda una evaluación global de los pacientes. Teniendo en cuenta elementos clínicos, de laboratorio y microbiológicos, los episodios de NF se clasificarán en episodios de NF de alto o bajo riesgo con evolución clínica favorable o desfavorable. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Episodios de NFAR con evolución clínica favorable: El tratamiento se ajustará de acuerdo a la evolución clínica, hematológica y microbiológica (B II). En caso que la evolución clínica haya sido favorable y no se hayan aislado cóceas Gram positivas o <i>P. aeruginosa</i> en los HC, se sugiere el retiro de la cobertura con glucopéptidos o antimicrobianos anti-pseudomónicos si hubieran sido indicados al ingreso. Considerar los resultados microbiológicos para los ajustes de la terapia antimicrobiana, repitiendo la toma de muestras microbiológicas que hayan resultado positivas hasta lograr su negativización.	El tratamiento se ajustará de acuerdo a la evolución clínica, hematológica, a la curva de PCR y al resultado del estudio microbiológico y molecular. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i> Si los HC de ingreso son (-) y la evolución es favorable, se discontinuarán glucopéptidos, carbapenémicos y aminoglucósidos, en caso de haberse indicado, si no hay evidencia clínica que sustente su uso. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> En niños con HC de ingreso (+) y evolución favorable, se sugiere adecuar el esquema antimicrobiano a un espectro más reducido, en relación al microorganismo recuperado y su perfil de susceptibilidad. <i>Recomendación fuerte, baja calidad de la evidencia.</i> Se recomienda repetir la toma de HC que hayan resultado positivos hasta evidenciar su negativización. <i>Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.</i> En los niños con evolución clínica favorable, en que se confirme la presencia de una infección respiratoria viral, descartada la infección bacteriana, se justifica suspender precozmente el tratamiento antimicrobiano. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i>
Episodios de NFAR con evolución clínica desfavorable: En los niños que mantienen neutropenia y fiebre luego de 72 horas de tratamiento antibacteriano apropiado, se debe estudiar enfermedad fúngica invasora e infecciones bacterianas secundarias (A II).	Los pacientes con NFAR que en la evaluación de las 72 horas persistan febriles, con inestabilidad hemodinámica, con deterioro clínico, síndrome séptico, PCR en aumento, con un nuevo foco clínico de infección, o con reaparición de la fiebre, deberán ser re evaluados con un extenso análisis clínico, de laboratorio, de imágenes, microbiológico y molecular en busca de infecciones bacterianas, fúngicas y virales. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i> Se recomienda agregar cobertura antimicrobiana para bacilos gramnegativos resistentes, cóceas grampositivas y anaerobios según la epidemiología local. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> Realizar estudio de IFI y considerar inicio de terapia antifúngica en pacientes de alto riesgo. <i>Recomendación fuerte, baja calidad de la evidencia.</i>
Episodios de NFBR con evolución clínica favorable: De persistir con criterios de bajo riesgo a las 24 horas y contar con personal de salud que responda en forma permanente, se podrá rotar el tratamiento a vía oral (cefixima, acetil-cefuroxima o ciprofloxacina) para completar el tratamiento, o se podrá mantener terapia ambulatoria con antimicrobianos iv de utilización cada 24 horas (ceftriaxona).	A las 24 horas de hospitalización se re evaluará en cada niño los factores de riesgo descritos al ingreso, para definir si el paciente se mantiene cursando una NFBR. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> Si a las 24-48 horas de iniciado el tratamiento empírico el paciente tiene HC de ingreso (-) y una evolución clínica favorable, independientemente de la evidencia de recuperación medular, se recomienda alta precoz y manejo ambulatorio con antimicrobianos por vía oral: amoxicilina, amoxicilina-clavulánico, ciprofloxacina o cefixima. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i>
En los niños con NFBR con infección viral confirmada, cultivos negativos y ausencia de criterios clínicos de gravedad, se justifica suspender precozmente el tratamiento antimicrobiano.	En los niños con NFBR y evolución clínica favorable, en que se confirme la presencia de una infección respiratoria viral, descartada la infección bacteriana, se justifica suspender precozmente el tratamiento antimicrobiano. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i>
Episodios de NFBR con evolución clínica desfavorable: En caso de evolución clínica desfavorable, se volverá al análisis clínico y de laboratorio sugerido al ingreso, y se ajustará la terapia antimicrobiana de acuerdo a los hallazgos clínicos, microbiológicos, hematológicos y a la epidemiología de las infecciones (B II).	En caso de evolución clínica desfavorable, se volverá al análisis clínico y de laboratorio sugerido al ingreso, y se ajustará la terapia antimicrobiana de acuerdo a los hallazgos clínicos, de laboratorio, hematológicos, microbiológicos, moleculares y a la epidemiología local. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> El paciente con NFBR en tratamiento ambulatorio que reinicia fiebre deberá reinternarse y reiniciar evaluación y tratamiento. <i>Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.</i>

2.3 ¿Cuáles son los factores determinantes para la suspensión de la terapia antimicrobiana en niños con episodios de neutropenia febril de alto y bajo riesgo?

Cambio de recomendación Guía 2011 a Guía 2021: Suspensión de antimicrobianos en niños con neutropenia febril de alto y bajo riesgo

Guía 2011	Guía 2021
Suspensión antimicrobianos en NFAR. En NFAR se sugiere la suspensión de antimicrobianos con al menos 48 horas afebril y un RAN en ascenso ($\geq$ a 500 cel/mm ³ por 2 días consecutivos) completando al menos 7 días de tratamiento.	En pacientes con NFAR y evolución favorable a las 72 horas, afebriles $\geq$ 24 horas, con HCs negativos y evidencia de recuperación medular (RAN $>$ 100/mm ³), se recomienda completar tratamiento empírico, de acuerdo a la presencia o no de foco clínico, incluyendo dentro de las alternativas el uso de antimicrobianos por vía oral. <i>Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.</i>
En pacientes que se han tornado afebriles pero persisten neutropénicos, algunos autores recomiendan continuar con la terapia hasta 14 días de haber comenzado el episodio independientemente de la resolución de la neutropenia (B II)	En pacientes con evolución favorable, que persistan con neutropenia profunda (RAN $>$ 100/mm ³), no existe evidencia actualizada respecto a la toma de decisión de la suspensión de antimicrobianos.
Pacientes con NFAR e identificación de virus respiratorios: Sin recomendación	Se recomienda evaluar la suspensión de terapia antimicrobiana en niños con NFAR que a las 72 horas de tratamiento tienen evolución favorable, HC negativos y detección de un virus respiratorio, en ausencia de otro foco clínico de infección. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i>
Suspensión antimicrobianos en NFBR Los episodios de bajo riesgo sin foco de infección recibirán tratamiento hasta permanecer 24 horas afebriles y con RAN en ascenso ($>$ a 100/mm ³)	Se recomienda suspender la terapia antimicrobiana empírica luego de 48 horas de iniciada, en pacientes con HC negativos, que han estado afebriles por al menos 24 horas y que tienen alguna evidencia de recuperación medular. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> Se recomienda suspender la terapia antimicrobiana en niños con NFBR que a las 48 horas de tratamiento tienen evolución favorable, HC negativos y detección de un virus respiratorio, en ausencia de otro foco clínico de infección. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i>

3. Diagnóstico y manejo de infección fúngica invasora

3.1 ¿Cuáles son los parámetros clínicos para determinar alto riesgo de infección fúngica invasora (IFI)?

Cambio de recomendación Guía 2011 a Guía 2021: Factores de riesgo de IFI

Guía 2011	Guía 2021
Factores de riesgo de IFI No hay recomendación	Pacientes con alto riesgo de IFI son aquellos con NF persistente ($\geq$ 96 horas) que tienen como enfermedad de base LMA, leucemia aguda en recaída o LLA de alto riesgo; los que reciben terapias altamente mielosupresoras o altas dosis de corticosteroides. Los pacientes que no cumplen estos criterios se consideran de bajo riesgo de IFI. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>

3.2 Diagnóstico de infección fúngica invasora: Historia clínica, examen físico, microbiología convencional, biomarcadores, biología molecular, imágenes y procedimientos.

¿Qué características clínicas, de laboratorio e imágenes son útiles para identificar una causa fúngica en una NFAR persistente?

Cambio de recomendación Guía 2011 a Guía 2021: Diagnóstico IFI

Guía 2011	Guía 2021
Historia clínica y examen físico Realizar estudio exhaustivo en búsqueda de IFI en los pacientes con episodios de NFAR que continúen con fiebre y neutropenia al 4to día de evolución (B II).	Se mantiene recomendación. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i>
Microbiología convencional Se recomienda tomar HC con búsqueda de hongos e hifas en orina para pacientes con sospecha de IFI.	Se recomienda tomar HC centrales y periféricas, en frascos de HC automatizados e incubar por 10 días. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i> Se recomienda realizar cultivos con búsqueda de hongos en tejidos o líquidos estériles según sospecha clínica. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i>
Biomarcadores: Galactomanano Realizar medición de GM en suero y en lavado broncoalveolar (LBA) en pacientes con infiltrados pulmonares.	Determinar GM sérico seriado en niños con NFAR persistente y alto riesgo de IFI. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> Se recomienda determinar GM en LBA en niños con NFAR persistente e infiltrados pulmonares. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
βD glucano Sin recomendación	No se recomienda para evaluación diagnóstica de IFI en pediatría. <i>Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.</i>

Biología molecular: RPC panfúngica y RPC <i>Candida</i> spp Sin recomendación.	No se recomienda su uso por la falta de datos en pediatría. <i>Recomendación débil, baja calidad de evidencia.</i>
RPC <i>Aspergillus</i> en LBA y tejidos Sin recomendación.	Se recomienda su uso en muestra de LBA y en tejidos, en lugares donde esté disponible y haya sido adecuadamente validada. <i>Recomendación débil, baja calidad de evidencia.</i>
Imágenes y Procedimientos: Abdominal Solicitar ecografía abdominal o TAC, siempre frente a la sospecha clínica de candidiasis hepato-esplénica (B II).	Se recomienda realizar precozmente ecografía abdominal en todos los pacientes con NFAR y sospecha de IFI. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
TAC de tórax Se recomienda solicitar TAC de tórax ante la persistencia de la fiebre (4o día de evolución de tratamiento antimicrobiano) en el niño con NF sin signos clínicos evidentes de infección pulmonar (B II).	Se recomienda realizar precozmente TAC pulmonar de corte fino sin contraste en el paciente con alto riesgo de IFI. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
TAC de senos paranasales Sin recomendación	Se recomienda realizar TAC de senos paranasales en pacientes sintomáticos con clínica sugerente de foco rinosinusal. <i>Recomendación débil, baja calidad de evidencia.</i>
Ecocardiografía Sin recomendación	Realizar una ecocardiografía transtorácica en pacientes con NFAR persistente y alto riesgo de IFI. <i>Recomendación débil, baja calidad de evidencia</i> Realizar una ecocardiografía transesofágica en pacientes con ETT negativa y alto índice de sospecha de endocarditis. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia</i>
Fondo de ojo Sin recomendación	Realizar fondo de ojo en la evaluación de todo paciente con NFAR y alto riesgo de IFI. <i>Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.</i>
Nasofibroscopia Sin recomendación.	Se recomienda realizar nasofibroscopia en niños con síntomas sugerentes de rinosinusitis. <i>Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.</i> Se recomienda tomar biopsia y cultivos ante el hallazgo de lesiones en la nasofibroscopia, incluyendo tejido óseo y no solamente mucosa. <i>Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.</i>

3.3 Terapia antifúngica empírica, preemptive y de casos confirmados.

¿Cuándo y con qué medicamento iniciar terapia antifúngica empírica, preemptive o de casos confirmados? ¿Cuándo suspender el antifúngico?

Cambio de recomendación Guía 2011 a Guía 2021: Inicio de terapia antifúngica empírica, preemptive y de casos confirmados.

Guía 2011	Guía 2021
Inicio de terapia antifúngica empírica/preemptive Terapia empírica: En pacientes que permanezcan con fiebre a pesar de la terapia antibacteriana adecuada al séptimo día de evolución del episodio (B II).	Se recomienda que en los hospitales que cuenten con apoyo diagnóstico completo y oportuno, se maneje a los pacientes con terapia <i>preemptive</i> . <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Terapia preemptive Sin recomendación.	En caso contrario, se sugiere seguir con el enfrentamiento de terapia empírica. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Antifúngico empírico Anfotericina B deoxicolato (A II). Son alternativas: formulaciones lipídicas de anfotericina B, fluconazol, voriconazol o equinocandinas (A II).	Se recomienda utilizar terapia antifúngica con un fármaco fungicida, como terapia empírica o <i>preemptive</i> , con caspofungina o anfotericina B liposomal. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Antifúngico preemptive Sin recomendación	Se recomienda no usar anfotericina B deoxicolato en niños con cáncer y NF, considerando su toxicidad. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Término de la terapia antifúngica El tratamiento antifúngico empírico se prolongará hasta que el paciente haya recuperado su RAN (> 500 céls/mm ³), se haya descartado el diagnóstico de IFI o la lesión se haya resuelto (A III).	Se recomienda suspender terapia antifúngica empírica cuando se haya descartado la IFI y frente a la evidencia de algún indicio de recuperación medular. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> En niños en que se inició terapia <i>preemptive</i> , por sospecha fundamentada de IFI, se recomienda tratar de acuerdo al diagnóstico de IFI probada/probable, localización y tipo de IFI. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Tratamiento de casos confirmados Candidemia/candidiasis invasora Sin recomendación	Se recomienda el uso de equinocandinas como primera opción y de anfotericina liposomal como alternativa. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>

Aspergilosis invasora Frente al diagnóstico de aspergilosis probada, probable o posible, el tratamiento de elección es voriconazol (AI).	Tratamiento de elección es voriconazol, con monitoreo de niveles plasmáticos. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i> Como alternativa anfotericina B liposomal. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Mucormicosis Sin recomendación.	Como primera línea se recomienda anfotericina B liposomal (5 mg/kilo/día) y como segunda línea posaconazol, con monitoreo de niveles plasmáticos. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Fusariosis Sin recomendación.	El tratamiento de primera línea es voriconazol (con monitoreo de niveles plasmáticos) y como segunda línea anfotericina B liposomal. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>

4. Análisis de los principales focos clínicos de infección

4.1 ¿Qué estudio de diagnóstico y qué tratamiento se recomienda en pacientes con sospecha de enterocolitis neutropénica?

Cambio de recomendación Guía 2011 a Guía 2021: Diagnóstico y tratamiento en pacientes con sospecha de enterocolitis neutropénica.

Guía 2011	Guía 2021
Estudio diagnóstico Sin recomendación	Estudio diagnóstico Realizar una historia clínica detallada y un cuidadoso examen físico en pacientes con factores de riesgo. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> Se recomienda realizar HCs, coprocultivo y detección molecular de enteropatógenos en deposiciones, incluyendo estudio de <i>C. difficile</i> en casos con clínica compatible. La imagen de elección es la ecografía abdominal, reservándose la TAC para sospecha de complicaciones o resultados no concluyentes en la ecografía. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Tratamiento Sin recomendación	Tratamiento El tratamiento se basa en medidas de soporte (reposo intestinal y nutrición parenteral si se requiere), más manejo antimicrobiano basado en betalactámicos con cobertura para <i>Pseudomonas</i> spp. y anaerobios. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> En el paciente con evolución clínica desfavorable, considerar uso de equinocandinas si hay mucositis severa, neutropenia profunda o prolongada. <i>Recomendación débil, baja calidad de evidencia.</i> Evitar la cirugía y solo reservarla para pacientes con complicaciones, como perforación o sangrado. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>

4.2 ¿Qué estudio de diagnóstico y qué tratamiento se recomienda en pacientes con sospecha de compromiso pulmonar?

Cambio de recomendación Guía 2011 a Guía 2021: Diagnóstico y tratamiento en pacientes con sospecha de compromiso pulmonar.

Guía 2011	Guía 2021
Estudio diagnóstico Tomar radiografía de tórax en todos los pacientes con NF al ingreso y, posteriormente, ante la sospecha de neumonía. Solicitar TAC de tórax ante la sospecha de neumonía y ante la persistencia de la fiebre (4o día de evolución de tratamiento antimicrobiano) en el niño con NF sin signos clínicos evidentes de infección pulmonar (BII). En los niños con infiltrado pulmonar se recomienda realizar lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar para el diagnóstico etiológico, de acuerdo al tipo de infiltrado y su aparición en el tiempo.	Estudio diagnóstico Tomar una radiografía de tórax al ingreso solo si el paciente presenta signos o síntomas respiratorios. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> Solicitar TAC de tórax ante la sospecha de neumonía y/o en casos de NF persistente o de evolución desfavorable, aún sin signos clínicos evidentes de infección pulmonar. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i> Realizar LBA oportunamente en niños con infiltrados refractarios y difusos, en pacientes con compromiso pulmonar de etiología desconocida o de probable etiología fúngica o en aquellos con etiología viral o bacteriana detectada y evolución desfavorable (Figura 3). <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i>
Tratamiento Iniciar tratamiento empírico, que incluya una cefalosporina de 3a generación en casos de infiltrado localizado, adicionando un macrólido y cotrimoxazol si el mismo es difuso, y terapia anti fúngica si el infiltrado es refractario o tardío (A II). Frente al diagnóstico de aspergilosis probada, probable o posible, el tratamiento de elección es voriconazol (A I).	Tratamiento Realizar tratamiento antibacteriano empírico de acuerdo al tipo de infiltrado y a la epidemiología local. En caso de etiología conocida, utilizar como primera línea oseltamivir para el virus influenza; ribavirina nebulizada (de estar disponible) frente al VRS; ganciclovir para CMV; trimetoprim sulfametoxazol frente a <i>P. jirovecii</i> ; voriconazol para <i>Aspergillus</i> spp y anfotericina liposomal frente a otros hongos filamentosos. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>

4.3 ¿Qué estudio de diagnóstico y qué tratamiento se recomienda en pacientes con sospecha de compromiso infeccioso de sistema nervioso central?

Cambio de recomendación Guía 2011 a Guía 2021: Diagnóstico y tratamiento de pacientes con sospecha de compromiso infeccioso de sistema nervioso central.

Guía 2011	Guía 2021
Estudio diagnóstico Recomendar la realización de RM ante la sospecha de infección del SNC (B III) Obtener muestra de LCR para citoquímico, Gram, cultivo, detección de antígenos por látex, RCP para VHS o enterovirus (no se describe grado de recomendación)	Realizar una imagen cerebral (idealmente resonancia magnética con gadolinio) y una punción lumbar en forma oportuna. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i> Estudiar LCR con: citoquímico, Gram, cultivos para bacterias, micobacterias y hongos, detección de antígeno capsular de <i>Cryptococcus</i> y RPC según sospecha etiológica o paneles de detección molecular de múltiples patógenos. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia</i> (Figura 4). Determinar GM en LCR en sospecha de infección fúngica. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> En pacientes con síntomas y signos de infección extra cerebral, tomar muestras específicas buscando una unidad diagnóstica. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Tratamiento Sin recomendaciones	En encefalitis por VHS, utilizar aciclovir; en encefalitis por CMV, utilizar ganciclovir. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i> En encefalitis por VHH-6, indicar ganciclovir o foscarnet. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> Ante la sospecha de meningitis bacteriana, iniciar tratamiento empírico con cefalosporinas de 3era generación más ampicilina, con o sin vancomicina de acuerdo a la epidemiología local. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i> Ante la posibilidad de IFI en SNC, iniciar voriconazol o anfotericina B liposomal, según la etiología que se sospeche. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>

4.4 ¿Qué estudio de diagnóstico y qué tratamiento se recomienda en pacientes con sospecha de sepsis?

Cambio de recomendación Guía 2011 a Guía 2021: Estudio diagnóstico y tratamiento en pacientes con sospecha de sepsis.

Guía 2011	Guía 2021
Estratificación de riesgo sepsis Incorporar la categorización de riesgo de infección bacteriana invasora, sepsis y mortalidad al manejo cotidiano de los niños con NF (AI).	Adoptar un modelo de categorización de riesgo de sepsis validado e incorporarlo en la práctica clínica rutinaria. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Diagnóstico Sin recomendación	HC central y periférico, cultivo de orina, biomarcadores e imágenes, según lo indicado en estudio de inicio de todo episodio de NF. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Tratamiento empírico En niños con episodios de alto riesgo se recomienda tratamiento con un β lactámico con acción anti- pseudomónica (ceftazidima, cefepima, piperacilina/ tazobactam) en forma única o combinado con un aminoglucósido, con o sin agregado de un β lactámico o glucopéptido con acción anti estafilocócica (A I).	Frente a un niño con NF y sepsis, la terapia antimicrobiana debe ser amplia, incluyendo un carbapenémico más un glucopéptido, con o sin la adición de un aminoglucósido, dependiendo del foco clínico y de la epidemiología local. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> Se recomienda optimizar el tratamiento, utilizando dosis máximas, infusiones prolongadas de β -lactámicos y midiendo concentraciones plasmáticas de antimicrobianos cuando sea pertinente. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> El tratamiento empírico se ajustará posteriormente, intentando descalar, sobre la base de la evolución clínica y los resultados microbiológicos. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i>

4.5. ¿Qué estudio de diagnóstico y qué tratamiento se recomienda en pacientes con sospecha de infección de catéter venoso central?

Cambio de recomendación Guía 2011 a Guía 2021: Diagnóstico y tratamiento en pacientes con sospecha de infección de catéter venoso central.

Guía 2011	Guía 2021
Indicadores de bacteriemia asociada a cateter Sin recomendación.	Se recomienda implementar indicadores de medición de bacteriemia asociada y relacionada a CVC en pacientes oncológicos. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Estudio diagnóstico Ante la sospecha de infección relacionada a CVC, realizar los estudios microbiológicos para confirmar la infección, internar al paciente e indicar tratamiento antimicrobiano parenteral a través del catéter.(AI)	Se recomienda tomar HC centrales de cada lumen del CVC y un HC periférico concomitante. Si se retira el catéter se debe tomar un cultivo de la punta y un HC periférico. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia.</i> Se debe sospechar infección asociada a CVC en los pacientes oncológicos que tengan catéter, fiebre y ningún otro foco que explique sus síntomas. Los signos o síntomas locales en el sitio de inserción del catéter o en el túnel del mismo también sugieren infección asociada a CVC. <i>Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia.</i>

Tratamiento Incluir cobertura antimicrobiana contra <i>Staphylococcus</i> spp resistente a meticilina y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en el tratamiento empírico inicial (AII).	Instaurar terapia antimicrobiana empírica de acuerdo a la epidemiología local, generalmente con cobertura contra <i>Staphylococcus</i> resistentes a meticilina y <i>P. aeruginosa</i> . <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> Agregar cobertura contra <i>Candida</i> spp. en pacientes con nutrición parenteral, cirugía abdominal, que no han mejorado con el uso de antimicrobianos. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i> Las indicaciones de retiro de CVC son la presencia de sepsis, infección del tunel, infección de reservorio, focalización secundaria, como endocarditis u osteomielitis, presencia de tromboflebitis séptica, bacteriemia persistente, infección por determinados microorganismos, como <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> o <i>Candida</i> spp o infección por microorganismos multirresistentes. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Terapia de sello o lock terapia Experiencia limitada para uso rutinario, expertos recomiendan considerar uso en infecciones por <i>Staphylococcus</i> coagulasa negativa.	No hay evidencia actual para recomendar en forma rutinaria el uso de terapia de sello con antimicrobianos o etanol al 70% en pacientes oncológicos, con intención profiláctica o terapéutica. <i>Recomendación débil, moderada calidad de evidencia.</i>
Estrategias de prevención Sin recomendaciones	Implementar estrategias de educación continua al personal que inserta y manipula los catéteres, además de paquetes de medidas para la inserción y mantención. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i> No se recomienda el uso de antimicrobianos profilácticos para la inserción o durante el uso de CVC. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>

5. Condiciones ambientales necesarias para hospitales que atienden niños con cáncer.

¿Cuáles son las medidas de prevención y control de infecciones y las condiciones de aire y agua para hospitales que atienden niños con cáncer?

Cambio de recomendación Guía 2011 a Guía 2021: medidas de prevención y control de infecciones, condiciones de aire, condiciones de agua y control de infecciones necesarias durante la remodelación y/o construcción hospitalaria en la atención de niños con cáncer

Guía 2011	Guía 2021
Medidas de prevención y control de infecciones Los pacientes, de preferencia, se internarán en habitación individual. La habitación deberá ser higienizada de forma diaria. Se recomienda que el paciente con fiebre y neutropenia ingiera comidas cocidas, con bajo contenido de microorganismos. La higiene de manos deberá realizarse siempre antes y después del contacto con el paciente y antes de realizar cualquier procedimiento.	El programa de prevención y control de IAAS deberá cubrir: programas universales contemplando higiene de manos, precauciones estándar y precauciones según tipo de transmisión; prevención en el ambiente hospitalario: uso correcto de antisépticos y desinfectantes, programa de uso correcto de antimicrobianos, agua segura, control de la calidad de aire, prevención y control durante construcciones y/o remodelación de espacios. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i>
Condiciones de aire Ambiente protegido corresponde a uso de habitaciones individuales que cuenten con filtros de aire de alta eficacia (HEPA) asociado a presión positiva con más de 12 recambios de aire por hora. El ambiente protegido no es necesario para la mayoría de los pacientes que están cursando episodios de NF. Sólo se recomienda en aquellos casos en que exista alto riesgo de infección por <i>Aspergillus</i> spp, como son los pacientes receptores de TPH alogénico, en los que es predecible una neutropenia prolongada (> de 15 días) y los con intensa mucositis post-QT Es importante que no exista comunicación por los sistemas de ventilación entre la zona de obras y la de hospitalización.	Se recomienda el uso de ambientes protegidos en salas de hospitalización de pacientes con alto riesgo de IFI, lo que se debe ampliar a la mayor cantidad posible de salas de hospitalización de pacientes con episodios de NF, de acuerdo a la factibilidad local. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia.</i> Se debe restringir al máximo la salida de pacientes de las zonas protegidas. De ocurrir, el paciente debe utilizar mascarilla N95 durante los traslados. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Condiciones de agua Se recomienda el consumo de agua hervida. (BIII)	Garantizar agua potable en los hospitales para uso del personal de salud y los pacientes, con un programa institucional de calidad del agua que asegure ausencia de microorganismos coliformes o termotolerantes, eliminación de sedimento y contaminantes químicos y niveles adecuados de cloración de agua. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia.</i>
Control de infecciones necesarias durante la remodelación y/o construcción hospitalaria En hospitales con áreas de construcción y remodelación deben utilizarse barreras impermeables que separen la zona de faenas de construcción de las de hospitalización.	El equipo de IAAS debe participar activamente desde la realización de una evaluación de riesgo temprana hasta la finalización del proyecto junto con el equipo multidisciplinario intrahospitalario. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia.</i> Durante la remodelación/construcción se elaborará una matriz de riesgo, categorizando el tipo de obra, lo que será identificado de manera clara y visible. En todo momento se verificará que los pacientes se encuentren en áreas clínicas seguras. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia.</i>

6. Quimioprofilaxis en niños con cáncer

6.1 ¿Qué indicaciones de profilaxis antibacteriana y antifúngica se sugieren en niños con cáncer en tratamiento con quimioterapia?

Cambio de recomendación Guía 2011 a Guía 2021: Profilaxis antibacteriana y antifúngica en niños con cáncer en tratamiento con quimioterapia

Guía 2011	Guía 2021
Profilaxis No se recomienda la administración de profilaxis antibacteriana, antiviral o antiparasitaria en forma rutinaria (DII).	No se recomienda la profilaxis antibacteriana, salvo en situaciones excepcionales, dado que no hay evidencia de disminución de la mortalidad y sí un incremento en la resistencia bacteriana. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de evidencia.</i>
Profilaxis antifúngica Sin recomendación	Conocer la epidemiología local de cada centro en relación a la incidencia de IFI causadas por levaduras y por hongos filamentosos. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i> En pacientes con alto riesgo de IFI considerar el uso de fluconazol durante los periodos de neutropenia secundaria a quimioterapia, o eventualmente otro azol con actividad contra hongos filamentosos de acuerdo a la epidemiología local. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de la evidencia.</i> Indicar profilaxis secundaria, después de completado el tratamiento de una IFI, durante los periodos posteriores de neutropenia. <i>Recomendación fuerte, moderada calidad de la evidencia.</i> Indicar profilaxis para <i>P. jirovecii</i> en pacientes con tratamiento prolongado con corticoesteroides, quimioterapia intensiva, particularmente en neoplasias hematológicas o irradiación del mediastino, linfopenia y TPH alogénico. <i>Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia.</i>



Referencias bibliográficas

- 1.- Santolaya M E, Alvarez A M, Acuna M, Avilés C L, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(10): 2860-6. doi: 10.1093/jac/dky244.
- 2.- Santolaya M E, Alvarez A M, Acuna M, Avilés C L, Salgado C, Tordecilla J, et al. Efficacy and safety of withholding antimicrobial treatment in children with cancer, fever and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection: a randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(3): 173-8. doi: 10.1016/j.cmi.2016.11.001.
- 3.- Toro J F, Pena E, Ramírez O, López P, Portilla C A, Lopez-Medina E. Routine use of biomarkers to rationalize antibiotic use during febrile episodes in Pediatric Bone Marrow Transplantation units. *Pediatr Infect Dis J.* 2021; 40(11): 1023-8. doi: 10.1097/INF.0000000000003239.
- 4.- Verlinden A, De Vroey V, Goossens H, Roelant E. Comparison of the power of procalcitonin and C-reactive protein to discriminate between different aetiologies of fever in prolonged profound neutropenia: a single-centre prospective observational study. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2019; 11(1): e2019023. doi: 10.4084/MJHID.2019.023.
- 5.- Yang M, Choi S J, Lee J, Lee D G, Kim Y J, Park Y J, et al. Serum procalcitonin as an independent diagnostic markers of bacteremia in febrile patients with hematologic malignancies. *PLoS One.* 2019; 14(12): e0225765. doi: 10.1371/journal.pone.0225765.
- 6.- Santolaya M E, Alvarez A M, Avilés C L, Becker A, Venegas M, O'Ryan M, et al. Prospective validation of a risk prediction model for severe sepsis in children with cancer and high-risk febrile neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(12): 1318-23. doi: 10.1097/01.inf.0000436128.49972.16.
- 7.- Lehnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: 2017 update. *J Clin Oncol.* 2017; 35(18): 2082-94. doi: 10.1200/JCO.2016.71.7017.
- 8.- Fletcher M, Hodgkiss H, Zhang S, Browning R, Hadden C, Hoffman T, et al. Prompt administration of antibiotics is associated with improved outcomes in febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60(8): 1299-306. doi: 10.1002/pbc.24485.
- 9.- Salstrom J L, Coughlin R L, Pool K, Bojan M, Mediavilla C, Schwent W, et al. Pediatric patients who receive antibiotics for fever and neutropenia in less than 60 min have decreased intensive care needs. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62(5): 807-15. doi: 10.1002/pbc.25435.
- 10.- Handrup M M, Moller J K, Rutkjaer C, Schroder H. Importance of blood cultures from peripheral veins in pediatric patients with cancer and a central venous line. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62(1): 99-102. doi: 10.1002/pbc.25171.
- 11.- Rodríguez L, Ethier M C, Phillips B, Lehnbecher T, Doyle J, Sung L. Utility of peripheral blood cultures in patients with cancer and suspected blood stream infections: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2012; 20(12): 3261-7. doi: 10.1007/s00520-012-1471-2.
- 12.- Klaassen I L, de Haas V, van Wijk J A, Kaspers G J, Bijlsma M, Bokenkamp A. Pyuria is absent during urinary tract infections in neutropenic patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 56(5): 868-70. doi: 10.1002/pbc.22799.
- 13.- Sandoval C, Sinaki B, Weiss R, Munoz J, Ozkaynak M F, Tugal O, et al. Urinary tract infections in pediatric oncology patients with fever and neutropenia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 29(1): 68-72. doi: 10.3109/08880018.2011.617809.
- 14.- Cox J A, DeMasi J, McCollom S, Jackson G, Scothorn D, Aquino VM. The diagnostic utility of routine chest radiography in the evaluation of the initial fever in patients undergoing hematopoietic stem cell. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 57(4): 666-8. doi: 10.1002/pbc.22911.
- 15.- Roberts S D, Wells G M, Gandhi N M, York N R, Maron G, Razzouk B, et al. Diagnostic value of routine chest radiography in febrile, neutropenic children for early detection of pneumonia and mould infections. *Support Care Cancer.* 2012; 20(10): 2589-94. doi: 10.1007/s00520-011-1366-7.
- 16.- Maddy A J, Sanchez N, Shukla B S, Maderal A D. Dermatological manifestations of fungal infection in patients with febrile neutropenia: A review of the literature. *Mycoses.* 2019; 62(9): 826-34. doi: 10.1111/myc.12928.
- 17.- Santolaya M E, Alvarez A M, Becker A, Cofré J, Enriquez N, O'Ryan M, et al. Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol.* 2001; 19(14): 3415-21. doi: 10.1200/JCO.2001.19.14.3415.
- 18.- Haeusler G M, Carlesse F, Phillips R S. An updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32(10): e390-6. doi: 10.1097/INF.0b013e31829ae38d.
- 19.- Miedema K G, de Bont E S, Elferink R F, van Vliet M J, Nijhuis C S M O, Kamps W A, et al. The diagnostic value of CRP, IL-8, PCT, and sTREM-1 in the detection of bacterial infections in pediatric oncology patients with febrile neutropenia. *Support Care Cancer.* 2011; 19(10): 1593-600. doi: 10.1007/s00520-010-0987-6.
- 20.- Baraka A, Zakaria M. Presepsin as a diagnostic marker of bacterial infections in febrile neutropenic pediatric patients with hematological malignancies. *Int J Hematol.* 2018; 108(2): 184-91. doi: 10.1007/s12185-018-2447-x.
- 21.- Hemming V, Jakes AD, Shenton G, Phillips B. Prospective cohort study of procalcitonin levels in children with cancer presenting with febrile neutropenia. *BMC Pediatr.* 2017; 17(1): 2. doi: 10.1186/s12887-016-0766-8.
- 22.- Wu C W, Wu J Y, Chen C K, Huang S L, Hsu S C, Lee M T G, et al. Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2015; 23(10): 2863-72. doi: 10.1007/s00520-015-2650-8.
- 23.- Bruno B, Busca A, Vallero S, Raviolo S, Mordini N, Nassi L, 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): 543-50. doi: 10.1080/17474086.2017.1326813.
- 24.- Kapoor R, Simalti A K, Roy S, Agarwal P. Clinicohematological profile of febrile neutropenia in childhood acute leukemia and utility of serum procalcitonin levels in neutropenic patients. *Indian J Crit Care Med.* 2018; 22(5): 336-9. doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_516_17.
- 25.- Köker S A, Demirag B, Tahta N, Bayram N, Oymak Y, Karapinar T H, et al. A 3-year retrospective study of the epidemiology of acute respiratory viral infections in pediatric patients with cancer undergoing chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019; 41(4): e242-e246. doi: 10.1097/MPH.0000000000001418.
- 26.- Soderman M, Rhedin S, Tolfvenstam T, Rotzén-Östlund M, Albert J, Broliden K, et al. Frequent respiratory viral infections in children with febrile neutropenia - a prospective follow-up study. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0157398. doi: 10.1371/journal.pone.0157398.
- 27.- Arif T, Phillips R S. Updated systematic review and meta-analysis of the predictive value of serum biomarkers in the assessment and management of fever during neutropenia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2019; 66(10): e27887. doi: 10.1002/pbc.27887.
- 28.- Torres J P, Labraña Y, Ibáñez C, Kasaneva P, Farfán M J, De la Maza V, et al. Frequency and clinical outcome of respiratory viral infections

- and mixed viral-bacterial infections in children with cancer, fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(9): 889-93. doi: 10.1097/INF.0b013e31825c4b7e.
- 29.- Torres J P, De la Maza V, Kors L, Villarroel M, Piemonte P, Izquierdo G, et al. Respiratory viral infections and coinfections in children with cancer, fever and neutropenia: clinical outcome of infections caused by different respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(9): 949-54. doi: 10.1097/INF.0000000000001209.
- 30.- Aldemir-Kocabas B, Karbuz A, Pekpak E, Karahan Z C, Dolapçı I, Ince E, et al. Effects of respiratory viruses on febrile neutropenia attacks in children. *Turk J Pediatr.* 2017; 59(5): 511-9. doi: 10.24953/turkjped.2017.05.002.
- 31.- Cerdeira Barreiro N, Santiago-García B, Casas I, Pozo F, Santos-Sebastián M del M, Navarro M, et al. Detection of respiratory viruses in the clinical outcome of children with fever and neutropenia. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(6): 533-8. doi: 10.1097/INF.0000000000002611.
- 32.- Shinn K, Wetzel M, DeGroot N P, Keller F, Briones M, Felker J, et al. Impact of respiratory viral panel testing on length of stay in pediatric cancer patients admitted with fever and neutropenia. *Pediatr Blood Cancer.* 2020; 67(11): e28570. doi: 10.1002/pbc.28570.
- 33.- Paganini H SME, Alvarez M, Araña-Rosainz M, Arteaga-Bonilla R, Bonilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infectol.* 2011; 28(Supl 1): 10-38. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000400003>.
- 34.- Miedema K G, Tissing W J, Abbink F C, Ball L M, Michiels E M C, van Vliet M J, et al. Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients--a national multicentre study. *Eur J Cancer.* 2016; 53: 16-24. doi: 10.1016/j.ejca.2015.10.065.
- 35.- Phillips R S, Sung L, Ammann R A, Riley R D, Castagnola E, Hausler G M, et al. Predicting microbiologically defined infection in febrile neutropenic episodes in children: global individual participant data multivariable meta-analysis. *Br J Cancer.* 2016; 114(6): 623-30. doi: 10.1038/bjc.2016.28.
- 36.- Ojha R P, Asdahl P H, Steyerberg E W, Schroeder H. Predicting bacterial infections among pediatric cancer patients with febrile neutropenia: External validation of the PICNIC model. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65(4): e26935. doi: 10.1002/pbc.26935.
- 37.- Haeusler G M, Thursky K A, Mechinaud F, Babl F E, Lourenco R D A, Slavin M A, et al. Predicting Infectious Complications in Children with Cancer: an external validation study. *Br J Cancer.* 2017; 117(2): 171-8. doi: 10.1038/bjc.2017.154.
- 38.- Phillips B, Morgan J E, Haeusler G M, Riley R D, Collaborative P. Individual participant data validation of the PICNIC prediction model for febrile neutropenia. *Arch Dis Child.* 2020; 105(5): 439-45. doi: 10.1136/archdischild-2019-317308.
- 39.- Robinson P D, Lehrnbecher T, Phillips R, Dupuis L L, Sung L. Strategies for Empiric management of pediatric fever and neutropenia in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol.* 2016; 34(17): 2054-60. doi: 10.1200/JCO.2015.65.8591.
- 40.- Horita N, Shibata Y, Watanabe H, Namkoong H, Kaneko T. Comparison of antipseudomonal beta-lactams for febrile neutropenia empiric therapy: systematic review and network meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23(10): 723-9. doi: 10.1016/j.cmi.2017.03.024.
- 41.- Paul M, Dickstein Y, Schlesinger A, Grozinsky-Glasberg S, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (6): CD003038. doi: 10.1002/14651858.CD003038.pub2.
- 42.- Gupta A, Swaroop C, Agarwala S, Pandey R M, Bakhshi S. Randomized controlled trial comparing oral amoxicillin-clavulanate and ofloxacin with intravenous ceftriaxone and amikacin as outpatient therapy in pediatric low-risk febrile neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 31(9): 635-41. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181acd8cd.
- 43.- Tam C S, O'Reilly M, Andresen D, Lingaratnam S, Kelly A, Burbury K, et al. Use of empiric antimicrobial therapy in neutropenic fever. Australian Consensus Guidelines 2011 Steering Committee. *Intern Med J.* 2011; 41(1b): 90-101. doi: 10.1111/j.1445-5994.2010.02340.x.
- 44.- Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore D M, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica.* 2013; 98(12):1826-35. doi: 10.3324/haematol.2013.091025.
- 45.- Rhodes A, Evans L E, Alhazzani W, Levy M M, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43(3): 304-77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- 46.- Bucaneve G, Micozzi A, Picardi M, Ballanti S, Cascavilla N, Salutari P, et al. Results of a multicenter, controlled, randomized clinical trial evaluating the combination of piperacillin/tazobactam and tigecycline in high-risk hematologic patients with cancer with febrile neutropenia. *J Clin Oncol.* 2014; 32(14): 1463-71. doi: 10.1200/JCO.2013.51.6963.
- 47.- Beyar-Katz O, Dickstein Y, Borok S, Vidal L, Leibovici L, Paul M. Empirical antibiotics targeting gram-positive bacteria for the treatment of febrile neutropenic patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 6: CD003914. doi: 10.1002/14651858.CD003914.pub4.
- 48.- Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract.* 2019; 15(1): 19-24. doi: 10.1200/JOP.18.00269.
- 49.- Downes K J, Zaoutis T E, Shah S S. Guidelines for management of children with fever and neutropenia. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2013; 2(3): 281-5. doi: 10.1093/jpids/pit035.
- 50.- Alali M, David M Z, Danziger-Isakov LA, Elmuti L, Bhagat P H, Bartlett A H. Pediatric febrile neutropenia: change in etiology of bacteremia, empiric choice of therapy and clinical outcomes. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2020; 42(6): e445-e451. doi: 10.1097/MPH.0000000000001814.
- 51.- Consenso de la Sociedad Argentina de Infectología. Guías de recomendaciones sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en pacientes con cáncer 2013. *Revista Argentina de Microbiología.* 2014; 46(1): 7-144. doi: 10.1016/S0325-7541(14)70067-7.
- 52.- la Martire G, Robin C, Oubaya N, Lepeule R, Beckerich F, Leclerc M, et al. De-escalation and discontinuation strategies in high-risk neutropenic patients: an interrupted time series analyses of antimicrobial consumption and impact on outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018; 37(10): 1931-40. doi: 10.1007/s10096-018-3328-1.
- 53.- Haeusler G M, Slavin M A, Bryant P A, Babl F E, Mechinaud F, Thursky K A. Management of fever and neutropenia in children with cancer: A survey of Australian and New Zealand practice. *J Paediatr Child Health.* 2018; 54(7): 761-9. doi: 10.1111/jpc.13899.
- 54.- Scheler M, Lehrnbecher T, Groll AH, et al. Management of children with fever and neutropenia: results of a survey in 51 pediatric cancer centers in Germany, Austria, and Switzerland. *Infection.* 2020; 48(4): 607-18. doi: 10.1007/s15010-020-01462-z.
- 55.- Haeusler G M, Thursky K A, Slavin M A, Babl F E, Lourenco R D A, Allaway Z, et al. Risk stratification in children with cancer and febrile neutropenia: A national, prospective, multicentre validation of nine clinical decision rules. *EClinicalMedicine.* 2020; 18: 100220. doi: 10.1016/j.eclinm.2019.11.013.
- 56.- Haeusler G M, Levene I. Question 2: what are the risk factors for antibiotic resistant Gram-negative bacteraemia in children with cancer? *Arch Dis Child.* 2015; 100(9): 895-8. doi: 10.1136/archdischild-2015-309175.

- 57.- Gustinetti G, Mikulska M. Bloodstream infections in neutropenic cancer patients: A practical update. *Virulence*. 2016; 7(3): 280-97. doi: 10.1080/21505594.2016.1156821.
- 58.- Kimura SI, Gomyo A, Hayakawa J, Tamaki M, Akahoshi Y, Harada N, et al. Clinical significance of repeat blood cultures during febrile neutropenia in adult acute myeloid leukaemia patients undergoing intensive chemotherapy. *Infect Dis (Lond)*. 2017; 49(10): 748-57. doi: 10.1080/23744235.2017.1340665.
- 59.- Wattier R L, Dvorak C C, Auerbach A D, Weintrub P S. Repeat blood cultures in children with persistent fever and neutropenia: Diagnostic and clinical implications. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62(8): 1421-6. doi: 10.1002/pbc.25466.
- 60.- Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, et al. 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): 427-31. doi: 10.1093/cid/ciq147.
- 61.- Palazzi D L. The use of antimicrobial agents in children with fever during chemotherapy-induced neutropenia: the importance of risk stratification. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(10): 887-90. doi: 10.1097/INF.0b013e3182311343.
- 62.- Lehrnbecher T. Treatment of fever in neutropenia in pediatric oncology patients. *Curr Opin Pediatr*. 2019; 31(1): 35-40. doi: 10.1097/MOP.0000000000000708.
- 63.- Ammann R A, Laws H J, Schrey D, Ehler K, Moser O, Dilloo D, et al. Bloodstream infection in paediatric cancer centres-leukaemia and relapsed malignancies are independent risk factors. *Eur J Pediatr*. 2015; 174(5): 675-86. doi: 10.1007/s00431-015-2525-5.
- 64.- Mikulska M, Viscoli C, Orasch C, Livermore D M, Averbuch D, Cordonnier C, et al. Aetiology and resistance in bacteraemias among adult and paediatric haematology and cancer patients. *J Infect*. 2014; 68(4): 321-31. doi: 10.1016/j.jinf.2013.12.006.
- 65.- Taicz M, Pérez M G, Reijtman V, Mastroianni A, Escarra F, García E, et al. Epidemiology and risk factors for prolonged hospital length of stay in children with leukemia and bacteremia. Cohort study. *Rev Chilena Infectol*. 2018; 35(3): 233-8. doi: 10.4067/s0716-10182018000300233.
- 66.- Groll A H, Castagnola E, Cesaro S, Dalle J H, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2014; 15(8): e327-40. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70017-8.
- 67.- Morgan J E, Cleminson J, Atkin K, Stewart L A, Phillips R S. Systematic review of reduced therapy regimens for children with low risk febrile neutropenia. *Support Care Cancer*. 2016; 24(6): 2651-60. doi: 10.1007/s00520-016-3074-9.
- 68.- Paolino J, Mariani J, Lucas A, Rupon J, Weinstein H, Abrams A, et al. Outcomes of a clinical pathway for primary outpatient management of pediatric patients with low-risk febrile neutropenia. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66(7): e27679. doi: 10.1002/pbc.27679.
- 69.- Kumar A, Biswas B, Chopra A, Kapil A, Vishnubhatla S, Bakhshi S. Early discontinuation versus continuation of antimicrobial therapy in low risk pediatric cancer patients with febrile neutropenia, before recovery of counts: a randomized controlled trial (DALFEN Study). *Indian J Pediatr*. 2021; 88(3): 240-5. doi: 10.1007/s12098-020-03377-x.
- 70.- Santolaya M E, Alvarez A M, Avilés C L, Becker A, Cofré J, Cumsille M A, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol*. 2004; 22(18): 3784-9. doi: 10.1200/JCO.2004.01.078.
- 71.- Brack E, Bodmer N, Simon A, Leibundgut K, Kühne T, Niggli F K, et al. First-day step-down to oral outpatient treatment versus continued standard treatment in children with cancer and low-risk fever in neutropenia. A randomized controlled trial within the multicenter SPOG 2003 FN study. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(3): 423-30. doi: 10.1002/pbc.24076.
- 72.- Orme L M, Babl F E, Barnes C, Barnett P, Donath S, Ashley D M. Outpatient versus inpatient IV antibiotic management for pediatric oncology patients with low risk febrile neutropenia: a randomised trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(8): 1427-33. doi: 10.1002/pbc.25012.
- 73.- Gil-Veloz M, Pacheco-Rosas D O, Solorzano-Santos F, Villasis-Keever M A, Betanzos-Cabrera Y, Miranda-Novales G. Early discharge of pediatric patients with cancer, fever, and neutropenia with low-risk of systemic infection. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2018; 75(6): 352-7. doi: 10.24875/BMHIM.18000015.
- 74.- Aviles-Robles M J, Reyes-Lopez A, Otero-Mendoza F J, Valencia-Garín A U, Peñaloza-González J G, Rosales-Urbe R E, et al. Safety and efficacy of step-down to oral outpatient treatment versus inpatient antimicrobial treatment in pediatric cancer patients with febrile neutropenia: A noninferiority multicenter randomized clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2020; 67(6): e28251. doi: 10.1002/pbc.28251.
- 75.- Rivas-Ruiz R, Villasis-Keever M, Miranda-Novales G, Castelan-Martinez O D, Rivas-Contreras S. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropenic event. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 2019; 3: CD009031. doi: 10.1002/14651858.CD009031.pub2.
- 76.- Haeusler G M, De Abreu Lourenco R, Bakos C, O'Brien T, Slavin M A, Clark J E, et al. Managing low-risk febrile neutropenia in children in the time of COVID-19: What matters to parents and clinicians. *J Paediatr Child Health*. 2021; 57(6): 826-34. doi: 10.1111/jpc.15330.
- 77.- Teuffel O, Sung L. Advances in management of low-risk febrile neutropenia. *Curr Opin Pediatr*. 2012; 24(1): 40-5. doi: 10.1097/MOP.0b013e32834c4b12.
- 78.- Morgan J E, Stewart L, Phillips R S. Protocol for a systematic review of reductions in therapy for children with low-risk febrile neutropenia. *Syst Rev*. 2014; 3: 119. doi: 10.1186/2046-4053-3-119.
- 79.- Bavle A, Grimes A, Zhao S, Zinn D, Jackson A, Patel B, et al. Cost-effectiveness and improved parent and provider satisfaction with outpatient management of pediatric oncology patients, with low-risk fever and neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2018; 40(7): e415-e420. doi: 10.1097/MPH.0000000000001084.
- 80.- Seneviratne N, Yeomanson D, Phillips R. Short-course antibiotics for chemotherapy-induced febrile neutropenia: retrospective cohort study. *Arch Dis Child*. 2020; 105(9): 881-5. doi: 10.1136/archdischild-2019-317908.
- 81.- Rivera-Salgado D, Valverde-Munoz K, Avila-Aguero ML. Febrile neutropenia in cancer patients: management in the emergency room. *Rev Chilena Infectol*. 2018; 35(1): 62-71. doi: 10.4067/s0716-10182018000100062.
- 82.- Lopez-Hernandez M A, Alvarado-Ibarra M, Alvarez-Veral J L, Ortiz-Zepeda M, Guajardo-Leal M L, Cota-Range X. Long-term destiny of adolescents and young adults with de novo acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric protocol type. *Gac Med Mex*. 2016; 152(5): 439-43. PMID: 27792701.
- 83.- Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2012; 30(35): 4427-38. doi: 10.1200/JCO.2012.42.7161.
- 84.- Campbell M E, Friedman D L, Dulek D E, Zhao Z, Huang Y, Esbenshade A J. Safety of discharge for children with cancer and febrile neutropenia off antibiotics using absolute neutrophil count threshold values as a surrogate marker for adequate bone marrow recovery. *Pediatr Blood Cancer*. 2018; 65(3): 10.1002/pbc.26875. doi: 10.1002/pbc.26875.
- 85.- Stern A, Carrara E, Bitterman R, Yahav D,

- Leibovici L, Paul M. Early discontinuation of antibiotics for febrile neutropenia versus continuation until neutropenia resolution in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 1: CD012184. doi: 10.1002/14651858.CD012184.pub2.
- 86.- Kobayashi R, Matsushima S, Hori D, Sano H, Suzuki D, Kishimoto K, et al. Analysis of antibiotics discontinuation during bone marrow suppression in childhood, adolescent and young adult patients with febrile neutropenia. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; doi: 10.1016/j.jmii.2020.07.014.
- 87.- Meidani M, Mirmohammad Sadeghi S A. Respiratory viruses in febrile neutropenic patients with respiratory symptoms. *Adv Biomed Res*. 2018; 7: 5. doi: 10.4103/abr.abr_433_15.
- 88.- Johnston D L, Lewis V, Yanofsky R, Gillmeister B, Ethier M C, Mitchell D, et al. Invasive fungal infections in paediatric acute myeloid leukaemia. *Mycoses*. 2013; 56(4): 482-7. doi: 10.1111/myc.12063.
- 89.- Fisher B T, Robinson P D, Lehrnbecher T, Steinbach W J, Zaoutis T E, Phillips B, et al. Risk factors for invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018; 7(3): 191-8. doi: 10.1093/jpids/pix030.
- 90.- Campos C F, van de Veerdonk F L, Gonçalves S M, Cunha C, Netea M G, Carvalho A. Host genetic signatures of susceptibility to fungal disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019; 422: 237-63. doi: 10.1007/82_2018_113.
- 91.- Ruiz-Camps I, Jarque I. Invasive mould disease in haematological patients. *Rev Iberoam Micol*. 2014; 31(4): 249-54. doi: 10.1016/j.riam.2014.06.002.
- 92.- Figueras C, Díaz de Heredia C, García J J, Navarro M, Ruiz-Contreras J, Rossich R, et al. The Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) recommendations on the diagnosis and management of invasive candidiasis. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(5): 337 e1-337 e17. doi: 10.1016/j.anpedi.2010.12.012.
- 93.- Patterson T F, Thompson G R, 3rd, Denning D W, Fishman J A, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4): e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326.
- 94.- Ramos J T, Francisco L, Daoud Z. Invasive fungal infections in children: similarities and differences with adults. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29 Suppl 1:59-65. PMID 27608317.
- 95.- Patterson T F, Donnelly J P. New concepts in diagnostics for invasive mycoses: non-culture-based methodologies. *J Fungi (Basel)*. 2019; 5(1). doi: 10.3390/jof5010009.
- 96.- Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, Lioure B, Waller J, Campos F, et al. Aspergillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2002; 20(7): 1898-906. doi: 10.1200/JCO.2002.07.004.
- 97.- Marr K A, Balajee S A, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh T J. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis*. 2004; 190(3): 641-9. doi: 10.1086/422009.
- 98.- Roilides E, Pana Z D. Application of diagnostic markers to invasive aspergillosis in children. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; 1272: 1-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06828.x.
- 99.- Fisher B T. The role of biomarkers for diagnosis of and therapeutic decisions related to invasive aspergillosis in children. *Curr Fungal Infect Rep*. 2013; 7(1): 7-14. doi: 10.1007/s12281-012-0127-5.
- 100.- Lehrnbecher T, Robinson P D, Fisher B T, Castagnola E, Groll A H, Steinbach W J, et al. Galactomannan, beta-D-glucan, and polymerase chain reaction-based assays for the diagnosis of invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(10): 1340-8. doi: 10.1093/cid/ciw592.
- 101.- Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Bruggemann R J M, Groll A H. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25(9): 1096-113. doi: 10.1016/j.cmi.2019.05.019.
- 102.- Delgado-Araneda M, Valenzuela R, de la Maza V, et al. Usefulness of serum galactomannan in initiating and modifying antifungal therapy in children with cancer and persistent high-risk febrile neutropenia. *Mycoses*. 2020; 63(8): 802-11. doi: 10.1111/myc.13097.
- 103.- Huppler A R, Fisher B T, Lehrnbecher T, Walsh T J, Steinbach W J. Role of molecular biomarkers in the diagnosis of invasive fungal diseases in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017; 6(Suppl 1): S32-S44. doi: 10.1093/jpids/pix054.
- 104.- Steinbach W J. Blood-based diagnosis of invasive fungal infections in immunocompromised/oncology patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(9): 1020-2. doi: 10.1097/INF.0000000000000797.
- 105.- Guitard J, Tabone M D, Senghor Y, Cros C, Moissenet D, Markowicz K, et al. Detection of beta-D-glucan for the diagnosis of invasive fungal infection in children with hematological malignancy. *J Infect*. 2016; 73(6): 607-15. doi: 10.1016/j.jinf.2016.07.007.
- 106.- Clancy C J, Nguyen M H. Non-culture diagnostics for invasive candidiasis: promise and unintended consequences. *J Fungi (Basel)*. 2018; 4(1): 27. doi: 10.3390/jof4010027.
- 107.- Barnes R A, White P L, Morton C O, Rogers T R, Cruciani M, Loeffler J, et al. Diagnosis of aspergillosis by PCR: Clinical considerations and technical tips. *Med Mycol*. 2018; 56(suppl_1): 60-72. doi: 10.1093/mmy/myx091.
- 108.- Mylonakis E, Clancy C J, Ostrosky-Zeichner L, Garey K W, Alangaden G J, Vazquez JA, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(6): 892-9. doi: 10.1093/cid/ciu959.
- 109.- Zacharioudakis I M, Zervou F N, Mylonakis E. T2 magnetic resonance assay: overview of available data and clinical implications. *J Fungi (Basel)*. 2018;4(2): 45. doi: 10.3390/jof4020045.
- 110.- Celkan T, Kizilcok H, Evim M, Güneş A M, Özbek N Y, Yarali N, et al. Hepatosplenic fungal infections in children with leukemia-risk factors and outcome: a multicentric study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019; 41(4): 256-60. doi: 10.1097/MPH.0000000000001431.
- 111.- Colombo A L, de Almeida Junior J N, Slavin M A, Chen S C, Sorrell T C. Candida and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(11): e344-e356. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30304-3.
- 112.- Hussien A, Lin C T. CT findings of fungal pneumonia with emphasis on aspergillosis. *Emerg Radiol*. 2018; 25(6): 685-9. doi: 10.1007/s10140-018-1621-z.
- 113.- Payne S J, Mitzner R, Kunchala S, Roland L, McGinn J D. Acute invasive fungal rhinosinusitis: a 15-year experience with 41 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 154(4): 759-64. doi: 10.1177/0194599815627786.
- 114.- Middlebrooks E H, Frost C J, De Jesus R O, Massini T C, Schmalfuss I M, Mancuso AA. Acute invasive fungal rhinosinusitis: a comprehensive update of ct findings and design of an effective diagnostic imaging model. *Am J Neuroradiol*. 2015; 36(8): 1529-35. doi: 10.3174/ajnr.A4298.
- 115.- Groppo E R, El-Sayed I H, Aiken A H, Glastonbury C M. Computed tomography and magnetic resonance imaging characteristics of acute invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011; 137(10): 1005-10. doi: 10.1001/archoto.2011.170.
- 116.- Tacke D, Koehler P, Cornely OA. Fungal endocarditis. *Curr Opin Infect Dis*. 2013; 26(6): 501-7. doi: 10.1097/QCO.0000000000000009.
- 117.- Kara A, Devrim I, Mese T, Bayram N, Yilmazer M, Gulfidan G. The frequency of infective endocarditis in Candida bloodstream infections: a retrospective study in a child hospital.

- Braz J Cardiovasc Surg. 2018; 33(1): 54-8. doi: 10.21470/1678-9741-2017-0049.
- 118.-Adam M K, Vahedi S, Nichols M M, Fintelmann R E, Keenan J D, Grag S J, et al. Inpatient ophthalmology consultation for fungemia: prevalence of ocular involvement and necessity of funduscopy screening. Am J Ophthalmol. 2015; 160(5): 1078-83 e2. doi: 10.1016/j.ajo.2015.07.033.
- 119.-Kato H, Yoshimura Y, Suido Y, Ide K, Sugiyama Y, Matsuno K, et al. Prevalence of, and risk factors for, hematogenous fungal endophthalmitis in patients with Candida bloodstream infection. Infection. 2018; 46(5): 635-40. doi: 10.1007/s15010-018-1163-z.
- 120.-Turner J H, Soudry E, Nayak J V, Hwang P H. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: a systematic review and quantitative synthesis of published evidence. Laryngoscope. 2013; 123(5): 1112-8. doi: 10.1002/lary.23912.
- 121.-Smith A, Thimmappa V, Shepherd B, Ray M, Sheyn A, Thompson J. Invasive fungal sinusitis in the pediatric population: Systematic review with quantitative synthesis of the literature. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016; 90: 231-5. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.09.019.
- 122.-Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Ragusa P, Pontillo A, Pegoraro A, et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. Br J Haematol. 2012; 158(2): 249-55. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09156.x
- 123.-Pagano L, Caira M, Nosari A, Cattaneo C, Fanci R, Bonini A, et al. The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project. Haematologica. 2011; 96(9): 1366-70. doi: 10.3324/haematol.2011.042598.
- 124.-Fung M, Kim J, Marty F M, Schwarzwinger M, Koo S. Meta-analysis and cost comparison of empirical versus pre-emptive antifungal strategies in hematologic malignancy patients with high-risk febrile neutropenia. PLoS One. 2015; 10(11): e0140930. doi: 10.1371/journal.pone.0140930.
- 125.-Yuan W, Ren J, Guo X, Guo X, Cai S. Preemptive antifungal therapy for febrile neutropenic hematological malignancy patients in China. Med Sci Monit. 2016; 22: 4226-32. doi: 10.12659/msm.897596.
- 126.-Pappas P G, Kauffman C A, Andes D R, Clancy C J, Marr K A, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016; 62(4): e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933.
- 127.-Chen K, Wang Q, Pleasants R A, Ge L, Liu W, Peng K, et al. Empiric treatment against invasive fungal diseases in febrile neutropenic patients: a systematic review and network meta-analysis. BMC Infect Dis. 2017; 17(1): 159. doi: 10.1186/s12879-017-2263-6.
- 128.-Hope W W, Castagnola E, Groll A H, Roilides E, Akova M, Arendrup M C, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. Clin Microbiol Infect. 2012; 18 Suppl 7: 38-52. doi: 10.1111/1469-0691.12040.
- 129.-McCarthy M W, Walsh T J. Candidemia in the cancer patient: diagnosis, treatment, and future directions. Expert Rev Anti Infect Ther. 2018; 16(11): 849-54. doi: 10.1080/14787210.2018.1536546.
- 130.-Kanji J N, Laverdiere M, Rotstein C, Walsh T J, Shah P S, Haider S. Treatment of invasive candidiasis in neutropenic patients: systematic review of randomized controlled treatment trials. Leuk Lymphoma. 2013; 54(7): 1479-87. doi: 10.3109/10428194.2012.745073.
- 131.-Mantadakis E, Pana Z D, Zaooutis T. Candidemia in children: Epidemiology, prevention and management. Mycoses. 2018; 61(9): 614-22. doi: 10.1111/myc.12792.
- 132.-Silva F, Navea D, Saias C, Torres J P, Catalan P, Morales J. Analysis of voriconazole serum concentrations and safety profile in pediatric oncology patients. Rev Chilena Infectol. Apr 2016; 33(2): 127-34. doi: 10.4067/S0716-10182016000200001.
- 133.-Gastine S, Lehrnbecher T, Muller C, Farowski F, Bader P, Ullmann-Moskovits J, et al. Pharmacokinetic modeling of voriconazole to develop an alternative dosing regimen in children. Antimicrob Agents Chemother. 2018; 62(1). doi: 10.1128/AAC.01194-17.
- 134.-Downes K J, Fisher B T, Zane N R. Administration and dosing of systemic antifungal agents in pediatric patients. Paediatr Drugs. 2020; 22(2): 165-88. doi: 10.1007/s40272-020-00379-2.
- 135.-Marr K A, Schlamm H T, Herbrecht R, Rottinghaus S T, Bow E J, Cornely O A, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2015; 162(2): 81-9. doi: 10.7326/M13-2508.
- 136.-Bays D J, Thompson G R, 3rd. Fungal infections of the stem cell transplant recipient and hematologic malignancy patients. Infect Dis Clin North Am. 2019; 33(2): 545-66. doi: 10.1016/j.idc.2019.02.006.
- 137.-Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll A H, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica. 2017; 102(3): 433-44. doi: 10.3324/haematol.2016.152900.
- 138.-Cornely O A, Alastrucy-Izquierdo A, Arenz D, Chen S C A, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis. 2019; 19(12): e405-e421. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30312-3.
- 139.-Lanternier F, Poiree S, Elie C, Garcia-Hermoso D, Bakouboula P, Sitbon K, et al. Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. J Antimicrob Chemother. 2015; 70(11): 3116-23. doi: 10.1093/jac/dkv236.
- 140.-Armoni M V, Paula C R, Auler M E, Naozuka Simões C C, Nakano S, Walderez Szesz M, et al. Infections caused by *Fusarium* species in pediatric cancer patients and review of published literature. mycopathologia. 2018; 183(6): 941-9. doi: 10.1007/s11046-018-0257-6.
- 141.-Guarro J. Fusariosis, a complex infection caused by a high diversity of fungal species refractory to treatment. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013; 32(12): 1491-500. doi: 10.1007/s10096-013-1924-7.
- 142.-Nucci F, Nouer S A, Capone D, Anaissie E, Nucci M. Fusariosis. Semin Respir Crit Care Med. 2015; 36(5): 706-14. doi: 10.1055/s-0035-1562897.
- 143.-Nucci M, Marr K A, Vehreschild M J, de Souza C A, Velasco E, Cappellano P, et al. Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade. Clin Microbiol Infect. 2014; 20(6): 580-5. doi: 10.1111/1469-0691.12409.
- 144.-Hoenigl M, Salmanton-Garcia J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh C F, Jenks J D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. Lancet Infect Dis. 2021; 21(8): e246-e257. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30784-2.
- 145.-Tortorano A M, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. Clin Microbiol Infect. 2014; 20 Suppl 3: 27-46. doi: 10.1111/1469-0691.12465.
- 146.-Nesher L, Rolston K V. Neutropenic enterocolitis, a growing concern in the era of widespread use of aggressive chemotherapy. Clin Infect Dis. 2013; 56(5): 711-7. doi: 10.1093/cid/cis998.
- 147.-Rodrigues F G, Dasilva G, Wexner S D. Neutropenic enterocolitis. World J Gastroenterol. 2017; 23(1): 42-7. doi: 10.3748/

- wjg.v23.i1.42.
- 148.-Sachak T, Arnold M A, Naini B V, Graham R P, Shah S S, Cruise M, et al. Neutropenic enterocolitis: new insights into a deadly entity. *Am J Surg Pathol.* 2015; 39(12): 1635-42. doi: 10.1097/PAS.0000000000000517.
- 149.-Shafey A, Ethier M C, Traubici J, Naqvi A, Sung L. Incidence, risk factors, and outcomes of enteritis, typhlitis, and colitis in children with acute leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 35(7): 514-7. doi: 10.1097/MPH.0b013e31829f3259.
- 150.-Sundell N, Bostrom H, Edenholm M, Abrahamsson J. Management of neutropenic enterocolitis in children with cancer. *Acta Paediatr.* 2012; 101(3): 308-12. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02465.x.
- 151.-Blijlevens N M, Donnelly J P, De Pauw B E. Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25(12): 1269-78. doi: 10.1038/sj.bmt.1702447.
- 152.-El-Matary W, Soleimani M, Spady D, Belletrutti M. Typhlitis in children with malignancy: a single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011; 33(3): e98-100. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181eda606.
- 153.-McCarville M B, Adelman C S, Li C, Xiong X, Furman W L, Razzouk B I, et al. Typhlitis in childhood cancer. *Cancer.* Jul 15 2005;104(2):380-7. doi: 10.1002/cncr.21134.
- 154.-Moran H, Yaniv I, Ashkenazi S, Schwartz M, Fisher S, Levy I. Risk factors for typhlitis in pediatric patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 31(9): 630-4. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b1ee28.
- 155.-Gonzalez M D, McElvania E. New developments in rapid diagnostic testing for children. *Infect Dis Clin North Am.* 2018; 32(1): 19-34. doi: 10.1016/j.idc.2017.11.006.
- 156.-McDonald L C, Gerding D N, Johnson S, Bakken J S, Carroll K C, Coffin S E, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018; 66(7): 987-94. doi: 10.1093/cid/ciy149.
- 157.-Phasuk N, Keatkla J, Rattanasiri S, Techasaensiri C, Anurathapan U, Apiwattanakul N. Monitoring of cytomegalovirus infection in non-transplant pediatric acute lymphoblastic leukemia patients during chemotherapy. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(4): e14256. doi: 10.1097/MD.00000000000014256.
- 158.-McCarville M B, Kao S C. Imaging recommendations for malignant liver neoplasms in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2006; 46(1): 2-7. doi: 10.1002/pbc.20600.
- 159.-Kirkpatrick I D, Greenberg H M. Gastrointestinal complications in the neutropenic patient: characterization and differentiation with abdominal CT. *Radiology.* 2003; 226(3): 668-74. doi: 10.1148/radiol.2263011932.
- 160.-Paganini H, Santolaya M E, Alvarez M, Araña de Rosainz M, Arteaga Bonilla R, Bolnilla A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer. Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infectol* 2011; 28(1): 10-38. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182011000400003>.
- 161.-Wong J L, Evans S E. Bacterial pneumonia in patients with cancer: novel risk factors and management. *Clin Chest Med.* 2017; 38(2): 263-77. doi: 10.1016/j.ccm.2016.12.005.
- 162.-Evans S E, Ost D E. Pneumonia in the neutropenic cancer patient. *Curr Opin Pulm Med.* 2015; 21(3): 260-71. doi: 10.1097/MCP.0000000000000156.
- 163.-Claessens Y E, Debray M P, Tubach F, Brun A L, Rammaert B, Hausfater P, et al. Early chest computed tomography scan to assist diagnosis and guide treatment decision for suspected community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(8): 974-82. doi: 10.1164/rccm.201501-0017OC.
- 164.-Walsh T J, Anaissie E J, Denning D W, Herbrecht R, Kontoyiannis D P, Marr K A, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(3): 327-60. doi: 10.1086/525258.
- 165.-Brownback K R, Thomas L A, Simpson S Q. Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2014; 27(4): 322-8. doi: 10.1097/QCO.0000000000000072.
- 166.-Chellapandian D, Lehrnbecher T, Phillips B, Fisher BT, Zaoutis T E, Steinbach W J. Bronchoalveolar lavage and lung biopsy in patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2015; 33(5): 501-9. doi: 10.1200/JCO.2014.58.0480.
- 167.-Cadena J, Thompson G R, 3rd, Patterson T F. Invasive aspergillosis: current strategies for diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am.* 2016; 30(1): 125-42. doi: 10.1016/j.idc.2015.10.015.
- 168.-Munoz-Cadavid C, Rudd S, Zaki S R, Patel M, Moser S A, Brandt M E, et al. Improving molecular detection of fungal DNA in formalin-fixed paraffin-embedded tissues: comparison of five tissue DNA extraction methods using panfungal PCR. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(6): 2147-53. doi: 10.1128/JCM.00459-10.
- 169.-Wattier R L, Ramirez-Avila L. Pediatric invasive aspergillosis. *J Fungi (Basel).* 2016; 2(2). doi: 10.3390/jof2020019.
- 170.-Leefflang M M, Debets-Ossenkopp Y J, Wang J, Visser C E, Scholten Rob J P M, Hooft L, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (12): CD007394. doi: 10.1002/14651858.CD007394.pub2.
- 171.-Samuel C M, Whitelaw A, Corcoran C, Morrow B, Hsiao N Y, Zampoli M, et al. Improved detection of *Pneumocystis jirovecii* in upper and lower respiratory tract specimens from children with suspected pneumocystis pneumonia using real-time PCR: a prospective study. *BMC Infect Dis.* 2011; 11: 329. doi: 10.1186/1471-2334-11-329.
- 172.-Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019; 19(8): e260-e272. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30107-0.
- 173.-Ullmann A J, Aguado J M, Arikan-Akdogli S, Denning D W, Groll A H, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24 Suppl 1: e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002.
- 174.-Gilbert D N, Leggett J E, Wang L, Ferdosian Gelfer G D, Johnston M L, et al. Enhanced detection of community-acquired pneumonia pathogens with the BioFire(R) Pneumonia FilmArray(R) panel. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021; 99(3): 115246. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115246.
- 175.-Murphy C N, Fowler R, Balada-Llasat J M, Carroll A, Stone H, Akerele O, et al. Multicenter evaluation of the BioFire FilmArray Pneumonia/Pneumonia Plus panel for detection and quantification of agents of lower respiratory tract infection. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(7). doi: 10.1128/JCM.00128-20.
- 176.-Engelhard D, Mohty B, de la Camara R, Cordonnier C, Ljungman P. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transpl Infect Dis.* 2013; 15(3): 219-32. doi: 10.1111/tid.12054.
- 177.-Khanna N, Widmer A F, Decker M, Steffen I, Halter J, Heim D, et al. Respiratory syncytial virus infection in patients with hematological diseases: single-center study and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(3): 402-12. doi: 10.1086/525263.

- 178.-Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009; 113(23): 5711-9. doi: 10.1182/blood-2008-10-143560.
- 179.-Venkatesan A, Tunkel A R, Bloch K C, Laurant A S, Sejvar J, Bitnun A, et al. Case definitions, diagnostic algorithms, and priorities in encephalitis: consensus statement of the international encephalitis consortium. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(8): 1114-28. doi: 10.1093/cid/cit458.
- 180.-Saylor D, Thakur K, Venkatesan A. Acute encephalitis in the immunocompromised individual. *Curr Opin Infect Dis*. 2015; 28(4): 330-6. doi: 10.1097/QCO.0000000000000175.
- 181.-LaRovere K L, Riggs B J, Poussaint T Y, Young C C, Newhams M M, Maamari M, et al. Neurologic involvement in children and adolescents hospitalized in the United States for COVID-19 or Multisystem Inflammatory Syndrome. *JAMA Neurol*. 2021; 78(5): 536-47. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0504.
- 182.-Katragkou A, Fisher B T, Groll A H, Roilides E, Walsh T J. Diagnostic imaging and invasive fungal diseases in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017; 6(Suppl_1): S22-S31. doi: 10.1093/jpids/pix055.
- 183.-Fodor P A, Levin M J, Weinberg A, Sandberg E, Sylman J, Tyler K L. Atypical herpes simplex virus encephalitis diagnosed by PCR amplification of viral DNA from CSF. *Neurology*. 1998; 51(2): 554-9. doi: 10.1212/wnl.51.2.554.
- 184.-Leber A L, Everhart K, Balada-Llasat J M, Cullison J, Daly J, Holt S, et al. Multicenter evaluation of Biofire Filmarray Meningitis/Encephalitis panel for detection of bacteria, viruses, and yeast in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Microbiol*. 2016; 54(9): 2251-61. doi: 10.1128/JCM.00730-16.
- 185.-Rhein J, Bahr N C, Hemmert A C, Cloud J L, Bellamkonda S, Oswald C, et al. Diagnostic performance of a multiplex PCR assay for meningitis in an HIV-infected population in Uganda. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016; 84(3): 268-73. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.11.017.
- 186.-Chong G M, Maertens J A, Lagrou K, Driessen G J, Cornelissen J J, Rijnders B J. Diagnostic performance of galactomannan antigen testing in cerebrospinal fluid. *J Clin Microbiol*. 2016; 54(2): 428-31. doi: 10.1128/JCM.02913-15.
- 187.-Messacar K, Fischer M, Dominguez S R, Tyler K L, Abzug M J. Encephalitis in US children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018; 32(1): 145-62. doi: 10.1016/j.idc.2017.10.007.
- 188.-Hasbun R, Rosenthal N, Balada-Llasat J M, Chung J, Duff S, Bozzette S, et al. Epidemiology of meningitis and encephalitis in the United States, 2011-2014. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(3): 359-63. doi: 10.1093/cid/cix319.
- 189.-Zerr D M. Human herpesvirus 6B in the transplant recipient: when to worry, when to act. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018; 7(Suppl_2): S75-S78. doi: 10.1093/jpids/piy111.
- 190.-Ward K N, Hill J A, Hubacek P, de la Camara R, Crocchiolo R, Einsele H, et al. Guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia for management of HHV-6 infection in patients with hematological malignancies and after hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2019; 104(11): 2155-63. doi: 10.3324/haematol.2019.223073.
- 191.-Santolaya M E, Alvarez A M, Avilés C L, Becker A, King A, Mosso C, et al. Predictors of severe sepsis not clinically apparent during the first twenty-four hours of hospitalization in children with cancer, neutropenia, and fever: a prospective, multicenter trial. *Pediatr Infect Dis J*. Jun 2008; 27(6): 538-43. doi: 10.1097/INF.0b013e3181673c3c.
- 192.-National Collaborating Centre for Cancer. Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients. (NICE Clinical Guidelines, No. 151.). Accessed September 30, 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299128/>
- 193.-Phillips B, Wade R, Westwood M, Riley R, Sutton A J. Systematic review and meta-analysis of the value of clinical features to exclude radiographic pneumonia in febrile neutropenic episodes in children and young people. *J Paediatr Child Health*. 2012; 48(8): 641-8. doi: 10.1111/j.1440-1754.2011.02211.x
- 194.-Reyna-Figueroa J, Lagunas-Martinez A, Martinez Matsumoto P, Madrid-Marina V. Procalcitonin as a diagnostic biomarker of sepsis in children with cancer, fever and neutropenia: literature review. *Arch Argent Pediatr*. 2015; 113(1): 46-52. doi: 10.1590/S0325-0075201500010000910.5546/aap.2015.46.
- 195.-Pacheco-Rosas D O, Huelgas-Plaza A C, Miranda-Navales M G. Serum lactate as a biomarker of severe sepsis in children with cancer, neutropenia and fever. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014; 52 Suppl 2:S24-9. doi: 10.1177/2333794X211022711.
- 196.-Lehrnbecher T, Averbuch D, Castagnola E, Cesaro S, Ammann RA, Garcia-Vidal C, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the use of antibiotics in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021; 22(6): e270-e280. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30725-7.
- 197.-Gerçeker O, Yardımcı F, Aydınok Y. Central Line-associated bloodstream infections in children with hematologic and oncologic diseases: first prevalence results from a university hospital. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1043454219844226>.
- 198.-Miliaraki M, Katzidakis N, Chranioti I, Stratigaki M, Koutsaki M, Psarrou M, et al. Central line-associated bloodstream infection in childhood malignancy: Single-center experience. *Pediatr Int*. 2017; 59(7): 769-75. doi: 10.1111/ped.13289.
- 199.-Rinke M L, Milstone A M, Chen A R, Mirski K, Bundy D G, Colantuoni E, et al. Ambulatory pediatric oncology CLABSIs: epidemiology and risk factors. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(11): 1882-9. doi: 10.1002/pbc.24677.
- 200.-Chafari A M, Hachem R, Jiang Y, Shah P, Hussain A, Al Hamal Z, et al. Changing epidemiology of catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2018; 39(6): 727-9. doi: 10.1017/ice.2018.75.
- 201.-Kato Y, Hagihara M, Kurumiya A, Takahashi T, Sakata M, Shibata Y, et al. Impact of mucosal barrier injury laboratory-confirmed bloodstream infection (MBI-LCBI) on central line-associated bloodstream infections (CLABSIs) in department of hematology at single university hospital in Japan. *J Infect Chemother*. 2018; 24(1): 31-5. doi: 10.1016/j.jiac.2017.08.013.
- 202.-Vaughan A M, Ross R, Gilman MM, Satchell L, Ditaranto S, Reilly A F, et al. Mucosal barrier injury central-line-associated bloodstream infections: what is the impact of standard prevention bundles? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017; 38(11): 1385-87. doi: 10.1017/ice.2017.188.
- 203.-O'Grady N P, Alexander M, Burns L A, Patchen Dellinger E, Garland J, Heard S O, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011; 39(4 Suppl 1): S1-34. doi: 10.1016/j.ajic.2011.01.003.
- 204.-Rupp M E, Karnatak R. Intravascular catheter-related bloodstream infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2018; 32(4): 765-87. doi: 10.1016/j.idc.2018.06.002.
- 205.-Bouza E, Burillo A, Munoz P. Catheter-related infections: diagnosis and intravascular treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2002; 8(5): 265-74. doi: 10.1046/j.1469-0691.2002.00385.x
- 206.-Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven D E, Flynn P, O'Grady N P, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(1):1-45. doi: 10.1086/599376.
- 207.-Zakhour R, Hachem R, Alawami H M, Jiang Y, Michael M, Chafari A M, et al. Comparing catheter-related bloodstream infections in pediatric and adult cancer patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(10). doi: 10.1002/pbc.26537.
- 208.-Bell T, O'Grady N P. Prevention of central line-associated bloodstream infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2017; 31(3): 551-9.

- doi: 10.1016/j.idc.2017.05.007.
- 209.-Schiffer C A, Mangu P B, Wade J C, Camp-Sorrell D, Cope D G, El-Rayes B F, et al. Central venous catheter care for the patient with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013; 31(10): 1357-70. doi: 10.1200/JCO.2012.45.5733.
- 210.-Zhang P, Lei J H, Su X J, Wang X H. Ethanol locks for the prevention of catheter-related bloodstream infection: a meta-analysis of randomized control trials. *BMC Anesthesiol*. 2018; 18(1): 93. doi: 10.1186/s12871-018-0548-y.
- 211.-Girard H L. Antibiotic lock therapy for treatment of catheter-related bloodstream infections. July, 2019, www.uptodate.com.
- 212.-Norris L B, Kablaoui F, Brilhart M K, Bookstaver P B. Systematic review of antimicrobial lock therapy for prevention of central-line-associated bloodstream infections in adult and pediatric cancer patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2017; 50(3): 308-17. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2017.06.013.
- 213.-Schoot RA, van Dalen EI, van Ommen CH, van de Wetering MD. Antibiotic and other lock treatments for tunnelled central venous catheter related infections in children with cancer. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD008975/abstract>.
- 214.-Linder LA, Gerdy C, Abouzelof R, Wilson A. Using Practice-Based Evidence to Improve Supportive Care Practices to Reduce Central Line-Associated Bloodstream Infections in a Pediatric Oncology Unit [Formula: see text]. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2017; 34(3): 185-95. doi: 10.1177/1043454216676838.
- 215.-World Health Organization & WHO Patient Safety. A guide to the implementation of the WHO multimodal hand hygiene improvement strategy. 2009; 47. Technical Documents. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70030>.
- 216.-Siegel J D, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, Health Care Infection Control Practices Advisory C. 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Health Care Settings. *Am J Infect Control*. 2007; 35(10 Suppl 2): S65-164. doi: 10.1016/j.ajic.2007.10.007.
- 217.-National Center for Immunization and Respiratory Diseases (U.S.). Division of Viral Diseases. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). 2020. Coronavirus Disease 2019 (CoVID-19). <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/89980>.
- 218.-PanAmerican Health Organization PAHO. Prevention and control of healthcare-associated infections. Basic Recommendations. 2018. General Publications <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34570>.
- 219.-Klompas M, Branson R, Eichenwald E, Greene LR, Howell M D, Lee G, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014; 35 Suppl 2: S133-54. doi: 10.1017/s0899823x00193894.
- 220.-Lopez-Cerero L. Role of the hospital environment and equipment in the transmission of nosocomial infections. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014; 32(7): 459-64. doi: 10.1016/j.eimc.2013.10.004.
- 221.-Saran S, Gurjar M, Baronia A, Sivapurapu V, Ghosh P S, Raju G M, et al. Heating, ventilation and air conditioning (HVAC) in intensive care unit. *Crit Care*. 2020; 24(1): 194. doi: 10.1186/s13054-020-02907-5.
- 222.-Harding H, Broom A, Broom J. Aerosol-generating procedures and infective risk to healthcare workers from SARS-CoV-2: the limits of the evidence. *J Hosp Infect*. 2020; 105(4): 717-25. doi: 10.1016/j.jhin.2020.05.037.
- 223.-Shajahan A, Culp CH, Williamson B. Effects of indoor environmental parameters related to building heating, ventilation, and air conditioning systems on patients' medical outcomes: A review of scientific research on hospital buildings. *Indoor Air*. 2019; 29(2): 161-76. doi: 10.1111/ina.12531.
- 224.-Schulster L, Chinn RY, Cdc, Hicpac. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep*. 2003; 52(RR-10): 1-42.
- 225.-Decker B K, Palmore T N. Hospital water and opportunities for infection prevention. *Curr Infect Dis Rep*. 2014; 16(10): 432. doi: 10.1007/s11908-014-0432-y.
- 226.-Yiallourou P K, Papadouri T, Karaoli C, Papamichael E, Zeniou M, Pieridou-Bagatzouni D, et al. First outbreak of nosocomial Legionella infection in term neonates caused by a cold mist ultrasonic humidifier. *Clin Infect Dis*. 2013; 57(1): 48-56. doi: 10.1093/cid/cit176.
- 227.-Bhalchandra R, Chandy M, Ramanan V R, Mahajan A, Soundaranayagam J R, Garai S, et al. Role of water quality assessments in hospital infection control: experience from a new oncology center in eastern India. *Indian J Pathol Microbiol*. 2014; 57(3): 435-8. doi: 10.4103/0377-4929.138745.
- 228.-World Health Organization WHO. Environmental health in health care and other settings. Accessed October 23, 2021, https://www.who.int/phe/events/wha_66/flyer_wsh_health_care.pdf.
- 229.-American Academy of Pediatrics AAP. Standards for pediatric cancer centers. *Pediatrics*. 2014; 134(2): 410-4. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/content/134/2/410>.
- 230.-Cecinati V, Principi N, Brescia L, Esposito S. Antibiotic prophylaxis in children with cancer or who have undergone hematopoietic cell transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 33(1): 1-6. doi: 10.1007/s10096-013-1932-7.
- 231.-Alexander S, Nieder M, Zerr D M, Fisher B T, Dvorak C C, Sung L. Prevention of bacterial infection in pediatric oncology: what do we know, what can we learn? *Pediatr Blood Cancer*. 2012; 59(1): 16-20. doi: 10.1002/pbc.23416.
- 232.-Wolf J, Tang L, Flynn P M, Pui C H, Gaur A H, Sun Y, et al. Levofloxacin prophylaxis during induction therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(11): 1790-8. doi: 10.1093/cid/cix644.
- 233.-Alexander S, Fisher B T, Gaur A H, Dvorak C C, Villa Luna D, Dang H, et al. Effect of levofloxacin prophylaxis on bacteremia in children with acute leukemia or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 320(10): 995-1004. doi: 10.1001/jama.2018.12512.
- 234.-Freifeld A G, Bow E J, Sepkowitz K A, Boeckh M J, Ito J I, Mullen C A, et al. 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. doi: 10.1093/cid/cir073.
- 235.-Phillips R, Hancock B, Graham J, Bromham N, Jin H, Berendse S. Prevention and management of neutropenic sepsis in patients with cancer: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2012; 345: e5368. doi: 10.1136/bmj.e5368.
- 236.-Lehrnbecher T, Fisher B T, Phillips B, Alexander S, Ammann R A, Beauchemin M, et al. Guideline for antibacterial prophylaxis administration in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(1): 226-36. doi: 10.1093/cid/ciz1082.
- 237.-Maertens J A, Girmenia C, Brüggemann R J, Duarte R F, Kibbler C C, Per Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2018; 73(12): 3221-30. doi: 10.1093/jac/dky286.
- 238.-Groll A H, Pana D, Lantermann F, Mesini A, Ammann R A, Averbuch D, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-hematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021; 22(6): e254-e269. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30723-3.

- 239.-Doring M, Eikemeier M, Cabanillas Stanchi K M, Hartmann U, Ebinger M, Schwarze C P, et al. Antifungal prophylaxis with posaconazole vs. fluconazole or itraconazole in pediatric patients with neutropenia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34(6): 1189-200. doi: 10.1007/s10096-015-2340-y.
- 240.-Fleming S, Yannakou C K, Haeusler G M, Clark J, Grigg A, Heath C H, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J*. 2014; 44(12b): 1283-97. doi: 10.1111/imj.12595.
- 241.-Rabagliati R, Santolaya M E. Prophylaxis against fungal infections in solid organ and hematopoietic stem cells transplantation. *Rev Chilena Infectol*. Sep 2012; 29 Suppl 1: S11-8. doi: 10.4067/S0716-10182012000500002.
- 242.-Doring M, Hartmann U, Erbacher A, Lang P, Handgretinger R, Muller I. Caspofungin as antifungal prophylaxis in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 151. doi: 10.1186/1471-2334-12-151.
- 243.-Park S, Kim K, Jang J H, Kim S J, Kim W S, Chung D R, et al. Randomized trial of micafungin versus fluconazole as prophylaxis against invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *J Infect*. 2016; 73(5): 496-505. doi: 10.1016/j.jinf.2016.06.011.
- 244.-Mellinghoff S C, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018; 97(2): 197-207. doi: 10.1007/s00277-017-3196-2.
- 245.-Barreto J N, Beach C L, Wolf R C, Merten J A, Tosh P K, Wilson J W, et al. The incidence of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia and myelodysplastic syndromes receiving primary antifungal prophylaxis with voriconazole. *Am J Hematol*. 2013; 88(4): 283-8. doi: 10.1002/ajh.23388.
- 246.-Science M, Robinson P D, MacDonald T, Rassekh S R, Dupuis L L, Sung L. Guideline for primary antifungal prophylaxis for pediatric patients with cancer or hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 61(3): 393-400. doi: 10.1002/pbc.24847.
- 247.-Avino L J, Naylor S M, Roecker A M. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the non-HIV-infected population. *Ann Pharmacother*. 2016; 50(8): 673-9. doi: 10.1177/1060028016650107.